



АКТИВАЦИЯ РАЗНЫХ СИСТЕМ ФАКТОРОВ РОСТА В ТКАНИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

О.И.Кит, Е.М.Франциянц, И.А.Горошинская, Е.И.Сурикова, В.А.Бандовкина,
Ю.А.Погорелова, Л.А.Немашкалова, Д.Е.Медведева, Е.В.Шалашная,
А.А.Маслов, Ю.С.Сидоренко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Установить различия в локальном содержании VEGF, EGF, IGF-I и IGF-II при аденокарциноме (АК) и перстневидноклеточном раке (ПКР) в опухолевой и визуально неизменной (интактной) ткани желудка.

Материалы и методы. В опухолевой и визуально неизменной тканях желудка, полученных при хирургическом лечении 15 больных с АК желудка и 10 больных ПКР ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$, G2–G3, средний возраст $62,8 \pm 2,38$), стандартными методами иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации VEGF, EGF, sEGFR, IGF-I, IGF-II.

Результаты. Интактная ткань желудка при АК и ПКР не имела отличий по уровню IGF-I, IGF-II и VEGF, но уровни EGF и sEGFR при АК были выше, чем при ПКР. В опухоли АК, по сравнению с интактной тканью, уровень VEGF повышался в 2,3 раза, а уровни IGF снижались: в 2,1 раза IGF-I и в 1,8 раза IGF-II. В опухоли ПКР повышался только уровень EGF в 2,9 раза и sEGFR в 1,8 раза по сравнению с интактной тканью желудка. Особенностью ПКР оказалась активация систем EGF и IGF, но не VEGF. При АК выявлена стимуляция неоангиогенеза VEGF-A.

Заключение. Выявлена значительная разница в уровнях VEGF-A, IGF-I и IGF-II и компонентов системы EGF в опухолевых и визуально интактных тканях при АК G2–G3 и ПКР желудка. Возможно, большая активность систем EGF и IGF при ПКР связана с особенностями диффузного роста и происхождением из нейроэндокринных клеток, что свидетельствует об аутокринной/паракринной регуляции инвазивного роста. АК солидного строения в большей степени нуждается в неоангиогенезе, который осуществляется преимущественно системой VEGF.

Ключевые слова:

аденокарцинома желудка, перстневидноклеточный рак, неоангиогенез, VEGF, EGF, EGFR, IGF

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кит О.И., Франциянц Е.М., Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А., Медведева Д.Е., Шалашная Е.В., Маслов А.А., Сидоренко Ю.С. Активация разных систем факторов роста в ткани аденокарциномы и перстневидноклеточного рака желудка. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 60–66. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-6

Для корреспонденции

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.06.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

ACTIVATION OF DIFFERENT GROWTH FACTOR SYSTEMS IN TISSUES OF ADENOCARCINOMA AND SIGNET-RING CELL CARCINOMA OF THE STOMACH

O.I.Kit, E.M.Frantsiyants, I.A.Goroshinskaya, E.I.Surikova, V.A.Bandovkina, Yu.A.Pogorelova, L.A.Nemashkalova, D.E.Medvedeva, E.V.Shalashnaja, A.A.Maslov, Yu.S.Sidorenko

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the study was to find the difference between local levels of VEGF, EGF, IGF-I and IGF-II in tumor and intact tissues in adenocarcinoma of the stomach (AC) and signet-ring cell carcinoma of the stomach (SRCC).

Materials and methods. Levels of VEGF, EGF, EGFR, IGF-I and IGF-II were determined by ELISA in tumor and intact gastric tissues of 15 AC patients and 10 SRCC patients ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$, G2-3), mean age 62.8 ± 2.38 years.

Results. Levels of IGF-I, IGF-II and VEGF in intact gastric tissues were similar at AC and SRCC, but EGF and EGFR levels at AC were higher than at SRCC. Level of VEGF in AC tumor tissue, compared to intact gastric tissue, increased by 2.3 times and IGF-I and IGF-II decreased by 2.1 and 1.8 times, respectively. Tumor tissue of SRCC showed the increased level of EGF (by 2.9 times) and EGFR (by 1.8 times), tissue of SRCC was characterized by the activation of system of EGF and IGF, but not VEGF. Tissue of AC demonstrated the stimulation of VEGFA neoangiogenesis.

Conclusion. A significant difference was observed in the levels of VEGF-A, IGF-I and IGF-II and components of the EGF system in gastric tumors and visually intact tissues in G2-G3 AC and SRCC. The higher activity of the EGF and IGF systems in SRCC is probably associated with diffuse growth characteristics and the origin from neuroendocrine cells, which serves as an autocrine/paracrine regulation of invasive growth. AC with solid structure is more in need of neoangiogenesis carried out mainly by the VEGF system.

Keywords:

adenocarcinoma of stomach, signet-ring cell carcinoma of stomach, neoangiogenesis, VEGF, EGF, EGFR, IGF

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A., Medvedeva D.E., Shalashnaja E.V., Maslov A.A., Sidorenko Yu.S. Activation of different growth factor systems in tissues of adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of the stomach. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 60-66. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-6

For correspondence

Ekaterina I. Surikova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 22.06.2019, accepted for publication 01.12.2019.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные знания позволяют рассматривать почти каждый тип солидных опухолей как совокупность нескольких молекулярно-гетерогенных заболеваний. Важные успехи были достигнуты в молекулярной классификации рака молочной железы, опухолей легких, колоректальной аденокарциномы и злокачественной меланомы. Современные знания о молекулярных особенностях рака желудка также свидетельствуют о крайней гетерогенности опухолей данной нозологии. Очевидно, это объясняет значительный полиморфизм опухолей желудка. Они различаются особенностями роста, строения, формы, локализации, особенностями биологического поведения и прогнозом, а также различными молекулярными событиями [1]. Перстневидноклеточный рак желудка (ПКР) имеет неблагоприятный прогноз выживаемости и эффективности лечения по сравнению с аденокарциномой желудка (АК). Одной из причин агрессивного течения ПКР может являться его диффузный, инвазивный тип роста. Особенности биологического поведения различных гистологических типов опухолей желудка могут быть обусловлены особенностями функционирования различных путей сигнализации. Опухоли желудка экспрессируют широкий спектр факторов роста, действующих через аутокринные и паракринные механизмы в микроокружении опухоли посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами. Важную роль в развитии рака желудка играют системы инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (IGF-I и II), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) и особенно система рецепторов эпидермального фактора роста, в частности EGFR, и его лиганд EGF [2–4].

Цель исследования: установить различия в локальном содержании VEGF, EGF, IGF I и IGF II при АК и ПКР в опухолевой и визуально неизменной (интактной) ткани желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы ткани были получены при хирургическом лечении 15 пациентов с АК и 10 пациентов с ПКР желудка ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$, G2-G3, средний возраст $62,8 \pm 2,38$ года). Все пациенты дали добровольное информированное согласие. Гистологический контроль проводился во всех случаях. Стандартным ИФА-методом определяли концентрацию VEGF-A, эпидермального фактора роста EGF (BenderMedSystems GmbH, Австрия) и его растворимого рецептора sEGFR (R & D Systems Inc., США и Канада), инсулиноподобных факторов роста IGF-I

и IGF-II (Mediagnost, Германия) в тканях опухоли и визуально интактной ткани желудка.

Полученные данные обрабатывали с использованием программного пакета Statistica v.6.0. Проверку на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок); в связи с тем, что во многих группах распределение данных не соответствовало нормальному распределению, значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, значимыми считали при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование показало, что интактная ткань желудка у пациентов с АК и ПКР не имела различий по уровням VEGF-A, IGF-I и IGF-II. Однако при ПКР концентрации EGF и sEGFR были статистически значимо снижены в 2,9 и в 1,5 раза соответственно по сравнению с уровнем в интактной ткани у пациентов с АК (табл. 1).

У больных АК желудка в ткани опухоли концентрация VEGF-A была выше в 2,3 раза, а концентрации IGF-I и IGF-II были снижены в среднем в 2 раза по сравнению с визуально интактной тканью. Концентрация эпидермального фактора роста и растворимой формы его рецептора не отличалась от их концентрации в визуально интактной ткани.

У больных ПКР желудка (в отличие от АК) в ткани опухоли была увеличена концентрация EGF и sEGFR соответственно в 2,4 и в 1,6 раза по сравнению с уровнем этих факторов роста в интактной ткани этих больных, при этом концентрация остальных факторов роста не отличалась.

При сравнении уровня изученных факторов роста в опухолевой ткани было выявлено, что в ткани ПКР концентрация VEGF-A была в 2,6 раза ниже, а IGF-I и IGF-II — в среднем в 2 раза выше соответствующих показателей в ткани АК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о значимом повышении уровня VEGF-A в ткани опухоли АК G2-G3 в отличие от ткани опухоли ПКР. Известно, что ключевым фактором активации VEGF-сигнального пути является гипоксия, особенно характерная для опухолей солидного строения с высокой плотностью клеток [5]. В ряде работ была показана значимая корреляция между экспрессией HIF-1 α , экспрессией VEGF-A, плотностью микрососудистой сети и гистологическим типом опухоли — интестинальным или диффузным

раком желудка [6, 7]. По ряду классификаций ПКР относят к диффузному (инфильтративному) типу в отличие от АК, для которой характерно солидное строение. Показано, что интестинальный тип рака желудка в большей степени зависит от ангиогенеза, показывая более высокий уровень экспрессии VEGF-A в отличие от диффузного типа [8].

Особенностью ПКР оказался более низкий уровень EGF и sEGFR в интактной ткани по сравнению с тканью опухоли ПКР и интактной тканью при АК. EGF и EGFR экспрессируются в эпителиальных тканях вдоль всего желудочно-кишечного тракта человека, играя важную роль в восстановлении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта после ее повреждения и регулируя пролиферацию эпителиальных клеток, их выживание, подвижность [9]. EGFR играет ключевую роль в иницировании и прогрессии рака желудка. Показано, что EGFR экспрессируется у 43% больных раком желудка, при этом из них у 11% имеется его высокая экспрессия, которая значимо коррелирует с дифференцировкой опухоли, метастазами в лимфатические узлы и стадией опухоли [10].

Помимо трансмембранной формы EGFR (the full-length EGFR), существует растворимая форма sEGFR, содержащая экстрацеллюлярный сайт связывания лигандов, но без мембранного и киназного доменов. Высокое сродство sEGFR к его лигандам

позволяет растворимой изоформе конкурировать с полноразмерными рецепторами EGFR, регулируя их функционирование, модулируя активацию внутриклеточных каскадов. Известно, что существуют разные изоформы sEGFR, которые образуются в результате либо альтернативного сплайсинга mRNA, либо сайт-специфического протеолиза экстрацеллюлярной части полноразмерного рецептора EGFR в результате действия экстрацеллюлярных протеиназ [11]. Было показано, что изоформы sEGFR могут различаться своими биохимическими свойствами, в частности величиной изоэлектрической точки и, возможно, своей функцией. Кроме того, изоформы sEGFR могут различаться источником происхождения — опухолевые и неопухолевые клетки (Maramotti S. et al., 2012; Lococo F. et al., 2015; Maramotti S. et al., 2016) [11–13].

В целом роль sEGFR при онкопатологии окончательно не определена. Имеются противоречивые данные об уровне sEGFR (как в крови, так и в ткани опухоли) у больных с разной локализацией опухоли, а также у здоровых людей. Часть исследователей рассматривают sEGFR как физиологическую молекулу с защитной ролью в регуляции EGF-пути, обладающую антипролиферативным эффектом [14–15]. Результаты других исследований показывают, что sEGFR может быть традиционным «положительным биомаркером», высвобождаемым опухолевыми

Таблица 1. Концентрации факторов роста в визуально интактной ткани желудка и тканях опухолей желудка различных гистологических типов

Table 1. Concentrations of growth factors in visually intact gastric tissue and gastric tumor tissues of various histological types

	Группы/ Groups	Визуально неизменная ткань/ Visually not changed tissue	Ткань опухоли/ Tumor tissue
VEGF-A, пг/г тк./ VEGF-A, pg/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	5392,7±487,5	12246,1±1057,5 $p_1=0,0265$
	ПКР / RCC	4539,7±512,9	4757,0±536,5 $p_2=0,0417$
EGF, пг/г тк./ EGF, pg/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	145,6±13,3	146,3±15,2
	ПКР / RCC	55,2±6,8 $p_3=0,0167$	135,0±11,6 $p_1=0,0339$
sEGFR, нг/г тк./ sEGFR, ng/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	152,1±9,5	159,7±11,1
	ПКР / RCC	110,7±10,2 $p_3=0,0376$	174,4±15,4 $p_1=0,0339$
IGF-I, нг/г тк./ sEGFR, ng/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	223,5±18,9	98,6±10,7 $p_1=0,0199$
	ПКР / RCC	252,6±23,4	229,1±28,6 $p_2=0,0124$
IGF-II, нг/г тк./ sEGFR, ng/g tc.	АК G2-G3/ АК G2-G3	28,0±2,7	15,3±1,9 $p_1=0,0022$
	ПКР / RCC	25,6±1,4	27,6±2,8 $p_2=0,0132$

Примечание. Статистически значимые различия: p_1 – между показателями в ткани опухоли и в соответствующей визуально неизменной ткани; p_2 – между показателями в ткани АК и ПКР; p_3 – между показателями в визуально неизменной ткани при АК и ПКР
 Note: Statistically significant differences: p_1 – between indicators in tumor tissue and in the corresponding visually unchanged tissue, p_2 – between indicators in the tissue of AC and RCC, p_3 – between indicators in visually unchanged tissue in AC and RCC

клетками, которые обычно экспрессируют высокие уровни EGFR [16]. В частности, Choi J. H. et al. обнаружили значительное повышение уровня sEGFR у больных раком желудка по сравнению со здоровой популяцией и выявили изменение уровня sEGFR в зависимости от активности прогрессирования опухолевого процесса и его реакции на терапию [17]. Такая противоречивая картина может быть результатом того, что механизмы вовлечения EGF/EGFR в прогрессирование опухолевого процесса могут быть различны при разных типах опухолей.

В нашем исследовании было обнаружено, что в ткани АК уровни IGF-I и IGF-II были значимо ниже, чем в интактной ткани желудка и в ткани ПКР. Система IGF вовлечена в развитие онкологического процесса, участвуя в регуляции метаболизма глюкозы, процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, связанного с опухолью воспаления. К настоящему времени получены данные об участии системы инсулиноподобных факторов роста в патогенезе рака желудка [18–20]. В исследовании Gryko M. и соавт. была обнаружена корреляция уровня экспрессии рецептора IGF-1R с метастазированием в лимфатические узлы, высоким уровнем гистологической злокачественности и плохим прогнозом при раке желудка [21]. В работах Li H. и соавт. и Min Y. и соавт. было показано, что активация IGF-1R способствовала росту опухоли, а блокада IGF-1R супрессировала рост опухоли желудка за счет ингибирования как ангиогенеза, так и лимфангиогенеза [22, 23]. Pavelić K. и соавт. изучали экспрессию IGF-II и его рецепторов

в клетках разных типов опухолей желудка — кишечном и диффузном. Была выявлена значительная разница в экспрессии IGF-II между более агрессивным диффузным типом и кишечным типом рака желудка. При этом уровень IGF-II в среде культивирования клеток диффузного типа был значительно выше по сравнению с уровнем в среде культивирования клеток кишечного типа и коррелировал с клеточной пролиферацией. В противоположность этому, экспрессия mPHK IGF-1R была намного выше в клетках кишечного типа, чем в клетках диффузного типа рака желудка [24]. Эти данные свидетельствуют о том, что члены семейства IGF участвуют в патогенезе рака желудка, вероятно, посредством аутокринной/паракринной стимуляции роста клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования выявили значительную разницу в уровнях VEGF-A, IGF-I и IGF-II и компонентов системы EGF в опухолевых и визуально интактных тканях при АК G2–G3 и перстневидноклеточном раке желудка. Возможно, большая активность систем EGF и IGF при ПКР связана с особенностями диффузного роста и происхождением из нейроэндокринных клеток, что свидетельствует об аутокринной/паракринной регуляции инвазивного роста. АК солидного строения, поэтому в большей степени нуждается в неоангиогенезе, который осуществляется преимущественно системой VEGF.

Список литературы/References

1. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. IARC Sci Publ. 2004; 157:327–349.
2. Gao M, Liang XJ, Zhang ZS, Ma W, Chang ZW, Zhang MZ. Relationship between expression of EGFR in gastric cancer tissue and clinicopathological features. Asian Pac J Trop Med. 2013; 6 (4):260–264. DOI: 10.1016/S1995-7645 (13)60054-1
3. Yuan L-W, Yamashita H, Seto Y. Glucose metabolism in gastric cancer: The cutting-edge. World J Gastroenterol. 2016 Feb 14; 22 (6):2046–2059. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.2046
4. Li H, Batth IS, Qu X, Xu L, Song N, Wang R, et al. IGF-1R signaling in epithelial to mesenchymal transition and targeting IGF-1R therapy: overview and new insights. Mol Cancer. 2017 Jan 30; 16 (1):6. DOI: 10.1186/s12943-016-0576-5
5. Lee SH, Jeong D, Han Y, Baek MJ. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. Ann Surg Treat Res. 2015; 89(1):1–8. DOI: 10.4174/ast.2015.89.1.1
6. Isobe T, Aoyagi K, Koufuiji K, Shirouzu K, Kawahara A, Taira T, et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1α) expression in gastric cancer. Int J Clin Oncol. 2013; 18(2):293–304. DOI: 10.1007/s10147-012-0378-8
7. Lampri ES, Goussia AC, Agnantis NJ. Clinicopathological Study of Angiogenesis in Gastric Cancer. Int J Pathol Clin Res. 2016; 2(3). DOI: 10.23937/2469-5807/1510044
8. Kitadai Y. Cancer-Stromal Cell Interaction and Tumor Angiogenesis in Gastric Cancer. Cancer Microenvironment. 2010; 3 (1):109–116. DOI: 10.1007/s12307-009-0032-9
9. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang M-Z, Harris RC. Expression and function of the epidermal growth factor receptor in physiology and disease. Physiol Rev. 2016; 96(3):1025–1069. DOI: 10.1152/physrev.00030.2015
10. Zhang Z, Tang H, Lin J, Hu Y, Luo G, Luo Z, Cheng C, Wang P. Clinicopathologic and prognostic significance of human epidermal growth factor receptor in patients with gastric cancer: An updated meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(10):17202–17215. DOI: 10.18632/oncotarget.15231
11. Maramotti S, Paci M, Manzotti G, Rapicetta C, Gugnoni M, Galeone C, et al. Soluble Epidermal Growth Factor Receptors (sEGFRs) in Cancer: Biological Aspects and Clinical Relevance. Int J Mol Sci. 2016; 17(4):593. DOI: 10.3390/ijms17040593
12. Maramotti S, Paci M, Micciché F, Ciarrocchia A, Cavazzad A, De

- Bortolc M, et al. Soluble epidermal growth factor receptor isoforms in non-small cell lung cancer tissue and in blood. *Lung Cancer*. 2012; 76(3):332–338. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.11.018
13. Lococo F, Paci M, Rapicetta C, Rossi T, Sancisi V, Braglia L, et al. Preliminary evidence on the diagnostic and molecular role of circulating soluble EGFR in non-small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16(8):19612–19630. DOI: 10.3390/ijms160819612
14. Lemos-González Y, Rodríguez-Berrocal FJ, Cordero OJ, Gómez C, Páez de la Cadena M. Alteration of the serum levels of the Epidermal Growth Factor Receptor and its ligands in patients with non-small cell lung cancer and head and neck carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2007; 96(10):1569–1578. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603770
15. Jantus-Lewintre E, Sirera R, Cabrera A, Blasco A, Caballero C, Iranzo V, et al. Analysis of the prognostic value of soluble Epidermal Growth Factor Receptor plasma concentration in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Clin. Lung Cancer*. 2011; 12(5):320–327. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.03.031
16. Oh MJ, Choi JH, Kim IH, Lee YH, Huh JY, Park YK, et al. Detection of Epidermal Growth Factor Receptor in the serum of patients with cervical carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2000 Dec; 6(12):4760–4763.
17. Choi JH, Oh JY, Ryu SK, Kim SJ, Lee NY, Kim YS, et al. Detection of Epidermal Growth Factor Receptor in the serum of gastric carcinoma patients. *Cancer*. 1997; 79(10):1879–1883.
18. Yi HK, Hwang PH, Yang DH, Kang CW, Lee DY. Expression of the insulin-like growth factors (IGFs) and the IGF-binding proteins (IGFBPs) in human gastric cancer cells. *Eur J Cancer*. 2001; 37(17):2257–2263. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00269-6
19. Wang H-B, Zhou C-J, Song S, Chen P, Xu W, Liu B, et al. Evaluation of Nrf2 and IGF-1 expression in benign, premalignant and malignant gastric lesions. *Pathol Res Pract*. 2011; 207(3):169–173. DOI: 10.1016/j.prp.2010.12.009
20. Xu L, Zhou R, Yuan L, Wang S, Li X, Ma H, et al. IGF1/IGF1R/Stat3 signaling-inducible IFITM2 promotes gastric cancer growth and metastasis. *Cancer Lett*. 2017; 393:76–85. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.014
21. Gryko M, Kiśluk J, Cepowicz D, Zińczuk J, Kamocki Z, Guzińska-Ustymowicz K, et al. Expression of insulin-like growth factor receptor type 1 correlate with lymphatic metastases in human gastric cancer. *Pol J Pathol*. 2014; 65(2):135–140. DOI: 10.5114/pjp.2014.42678
22. Min Y, Adachi Y, Yamamoto H, Imsumran A, Arimura Y, Endo T, et al. Insulin-like growth factor I receptor blockade enhances chemotherapy and radiation responses and inhibits tumour growth in human gastric cancer xenografts. *Gut*. 2005 May 1; 54(2):591–600. DOI: 10.1136/gut.2004.048926
23. Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Min Y, Ohashi H, Li M, et al. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces tumor angiogenesis and enhances the effects of bevacizumab for a human gastric cancer cell line, MKN45. *Cancer*. 2011; 117(14):3135–3147. DOI: 10.1002/cncr.25893
24. Pavelić K, Kolak T, Kapitanović S, Radošević S, Spaventi Š, Krušlin B, et al. Gastric cancer: the role of insulin-like growth factor 2 (IGF 2) and its receptors (IGF 1R and M6-P/IGF 2R). *J Pathol*. 2003; 201(3):430–438. DOI: 10.1002/path.1465

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Горошинская Ирина Александровна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Погорелова Юлия Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Немашкалова Людмила Анатольевна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Медведева Дарья Евгеньевна, аспирант отделения абдоминальной онкологии № 3 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4850-3753>

Шалашная Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>

Маслов Андрей Александрович, д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии № 3 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>

Сидоренко Юрий Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8511-7280>

Information about authors:

Oleg I. Kit, member Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, general director Rostov Research Institute of Oncology (RRIIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Irina A. Goroshinskaya, PhD, DSc (Biology), professor, chief researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Ekaterina I. Surikova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Valeriya A. Bandovkina, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Yuliya A. Pogorelova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Lyudmila A. Nemashkalova, researcher of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Darya E. Medvedeva, postgraduate student of abdominal oncology department No. 3 Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4850-3753>

Elena V. Shalashnaya, PhD (Biology), senior researcher laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-4918>

Andrey A. Maslov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of abdominal oncology No. 3 Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>

Yuriy S. Sidorenko, academician Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of reproductive system tumors Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8511-7280>