ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ ГЕРЕНА И ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ У КРЫС

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова[✉], И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, П. С. Качесова, Л. А. Немашкалова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние сахарного диабета (СД) на содержание инсулиноподобных факторов роста (insulin like growth factor, далее – IGF) и белков-переносчиков инсулиноподобных факторов роста (insulin like growth factor-binding protein, далее – IGFBP) в ткани опухоли и ее перифокальной зоны у крыс обоего пола.

Материалы и методы. Нелинейные белые крысы обоего пола были разделены на группы по 8 особей: контрольную – рост карциномы Герена, основную – рост карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального СД животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Через 10 дней роста карциномы Герена у животных в опухоли и перифокальной зоне ИФА методом определяли содержание IGF и IGFBP.

Результаты. У самок как в опухоли, так и в перифокальной зоне СД вызывает повышение уровня глюкозы в 1,8 раза ($p < 0,05$) и в 8,1 раза соответственно, но разнонаправленные изменения содержания инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) – повышение в 6,3 раза в опухоли и снижение в 3,2 раза в перифокальной зоне, в результате чего при небольших объемах первичного узла опухоль оказалась более «агрессивной» и активно метастазировала. У самок индуцированный СД способствует снижению уровня глюкозы, инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-II) и белка-переносчика инсулиноподобного фактора роста 2 (IGFBP-2) в самой карциноме в 8,4 раза, в 3,1 раза и в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно, и увеличивает содержание IGF-I и IGFBP-2 в 1,4 раза и в 1,3 раза ($p < 0,05$), без изменения концентрации глюкозы в перифокальной зоне, в результате чего объемы опухолей превышают показатели при стандартном росте, без метастазирования в висцеральные органы.

Заключение. При росте карциномы Герена на фоне СД выявлены половые особенности изменения уровня глюкозы и IGF как в опухоли, так и в ее перифокальной зоне, которые могут обуславливать различия в динамике роста опухоли у самок и самок крыс.

Ключевые слова:

сахарный диабет, карцинома Герена, IGF, IGFBP, крысы, самцы, самки

Для корреспонденции:

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

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

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Качесова П. С., Немашкалова Л. А. Влияние сахарного диабета на содержание инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне у крыс. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 44–52. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-4>.

Статья поступила в редакцию 05.04.2021; одобрена после рецензирования 04.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Качесова П. С., Немашкалова Л. А., 2021

EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON LEVELS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR CARRIER PROTEINS IN GUERIN'S CARCINOMA AND IT'S PERIFOCAL TISSUE IN RATS

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova✉, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, P. S. Kachesova, L. A. Nemashkalova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Diabetes mellitus (DM) is considered an independent risk factor for higher cancer incidence and death rates. The system of insulin-like growth factors and their carrier proteins (IGF and IGFBP) and hyperglycemia create favorable conditions for the proliferation and metastasis of cancer cells.

Materials and methods. Outbred male and female rats were divided into groups ($n = 8$ each): controls – with Guerin's carcinoma; main group – Guerin's carcinoma growing in presence of DM. Experimental DM was reproduced in animals by the single intraperitoneal alloxan injection (150 mg/kg body weight). After 10 days of the carcinoma growth, levels of IGF and IGFBP in the tumor and in its perifocal area were measured using ELISA.

Results. DM in females upregulated levels of glucose both in the tumor and in perifocal tissues by 1.8 ($p < 0.05$) and 8.1 times, respectively, but caused opposite changes in IGF-I – its increase by 6.3 times in the tumor and decrease by 3.2 times in the perifocal area; as a result, such tumors with small primary nodes were more "aggressive" and actively metastasized. In males, induced DM downregulated levels of glucose, IGF-II and IGFBP2 in the carcinoma by 8.4, 3.1 and 1.7 ($p < 0.05$) times, respectively, and increased levels of IGF-I and IGFBP2 by 1.4 and 1.3 times ($p < 0.05$) in the perifocal area without changing glucose levels; as a result, tumor volumes exceeded the values in the standard growth, without metastasizing into visceral organs.

Conclusion. We revealed gender differences in changing levels of glucose and IGF both in the tumor and in its perifocal tissue in rats with Guerin's carcinoma growing in presence of DM; these differences could determine different tumor growth dynamics in male and female rats.

Keywords:

diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, IGF, IGFBP, rats, males, females

For correspondence:

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

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

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Kachesova P. S., Nemashkalova L. A. Effect of diabetes mellitus on levels of insulin-like growth factors and their carrier proteins in Guerin's carcinoma and its perifocal tissue in rats. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 44–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-4>.

The article was submitted 05.04.2021; approved after reviewing 04.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость, как сахарным диабетом (СД), так и раком значительно возросла в последние годы из-за изменения образа жизни и увеличения продолжительности жизни. Большое количество эпидемиологических данных указывает на то, что СД считается независимым фактором риска увеличения частоты возникновения и смерти разнородных типов рака [1]. Рак может быть связан с нарушением обмена веществ, вызванным как внутренними, так и внешними факторами [2; 3]. Хотя биологические механизмы до конца не изучены, исследования подтвердили, что ось инсулин/инсулиноподобный фактор роста (IGF), гипергликемия, воспалительные цитокины и половые гормоны создают благоприятные условия для пролиферации и метастазирования раковых клеток. Ось инсулин/IGF активирует несколько метаболических и митогенных сигнальных путей. Гипергликемия дает энергию для роста раковых клеток. Воспалительные цитокины влияют на апоптоз раковых клеток [1].

У млекопитающих есть два типа IGF, которые являются ключевыми медиаторами соматического роста, дифференциации тканей и клеточных реакций на стресс. Таким образом, механизмы, регулирующие биодоступность IGF, важны как для нормального, так и для aberrантного развития. Одним из механизмов, который контролирует биодоступность IGF, является связывание циркулирующего IGF с рядом белков-переносчиков IGF (IGFBP), которые поддерживают IGF в стабильном, но не связывающем рецептор, состоянии [4]. IGFBP продлевают период полужизни IGF в кровотоке, транспортируют IGF к клеткам-мишеням и модулируют взаимодействие IGF с их поверхностными мембранными рецепторами посредством конкурентного ингибирования [5]. Следует отметить, что IGFBP также могут выполнять различные независимые от IGF функции. Опухоли часто требуют гиперактивности системы IGF, как средства развития неопластического процесса. Сверхэкспрессия аутокринного/паракринного IGF опухолевыми клетками или поддерживающими стромальными клетками служит для стимуляции прогрессирования рака [4]. Изменения в концентрации циркулирующего инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) также могут быть результатом заболевания печени, почечной дисфункции и СД [6]. Для пациентов с СД характерны более высокие уровни IGF-I, что делает их более восприимчивым к повышенному риску развития многих типов рака, таких как рак прямой кишки, молочной железы и простаты. Кроме того, многие исследования показали, что IGF-I чаще экспрессируется в клетках рака молочной железы, чем в других типах рака, что может быть связано с тканевой специфичностью [7].

Определение биологически активных веществ непосредственно в опухолевой ткани, а также экспериментальные исследования с использованием различных моделей опухолей могут позволить более глубоко понять механизмы нарушений, приводящих к активации или угнетению злокачественного роста [8; 9].

Цель исследования: изучить влияние сахарного диабета на содержание IGF и IGFBP в ткани опухоли и ее перифокальной зоне у крыс обоего пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены белые нелинейные 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) и с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», а также приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 "Об утверждении правил лабораторной практики". Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные каждого пола были разделены на группы по 8 особей: контрольную – рост перевивной карциномы Герена, основную – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального СД животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Далее в течение недели у них измеряли содержание глюкозы в крови. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы средний показатель глюкозы в крови составил $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе – $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Опухоль Герена перевивали подкожно по 0,5 мл в разведении 1:5 в физиологическом растворе. Через 3 дня после перевивки регистрировали рост подкожного опухолевого узла. Эвтаназию животных проводили через 10 дней. В гомогенатах тканей опухоли и перифокальной зоны у животных всех групп определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) содержание инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I), инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-II), IGFBP-1, IGFBP-2 (Mediagnost, Germany) и биохимическим (гексокиназным) методом содержание глюкозы (Ольвекс Диагностикум, Россия), рассчитывали соотношение IGF к связывающим их белкам.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные о содержании IGF и IGFBP представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), медианы и 25 % и 75 % перцентилей (Me; 25 % и 75 % перцентили). Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что СД у самцов стимулировал рост перевивной карциномы Герена, в результате чего объемы опухоли через 15 дней превышали показатели в контрольной группе в 1,8 раза ($p < 0,05$). У самок на фоне СД подкожный компонент опухоли, оказался меньше в 1,5 раза через 10 дней и в 1,3 раза ($p < 0,05$) через 15 дней, однако выявлено метастатическое поражение внутренних органов – яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины.

Далее обращало внимание различное содержание глюкозы и IGFs в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне у самцов и самок контрольной группы (табл. 2). Так, у самцов в опухоли уровни глюкозы, IGF-I и IGFBP-2 оказались в среднем в 2,1 раза выше, а IGF-II в 1,6 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с уровнем у самок, тогда как в перифокальной зоне уровень глюкозы был в 3,0 раза выше, а IGF-I – в 5,0 раз ниже, по сравнению с уровнем у самок (табл. 2).

В основной группе при росте карциномы Герена на фоне СД также отмечены половые различия в содержании исследованных показателей: у самцов в опухоли уровень глюкозы, IGF-I, IGF-II и IGFBP-1 оказался ниже, в 6,9 раза, в 4,6 раза, в 1,3 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с самками. В перифокальной зоне ситуация оказалась несколько иной. Несмотря на сниженное в 2,5 раза содержание глюкозы у самцов, по сравнению

с самками, уровень IGF-II, IGFBP-1 и IGFBP-2 оказался выше в 1,9 раза, в 2,1 раза и в 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$).

У самок крыс основной группы в образцах карциномы уровень глюкозы был выше в 1,8 раза ($p < 0,05$), IGF-I в 6,3 раза и IGFBP-1 в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у животных контрольной группы (табл. 2). У самок основной группы в карциноме не установлено достоверных отличий в уровне IGF-II и IGFBP-2 по сравнению с показателями контрольной группы.

У самок крыс основной группы перифокальная зона также имела свои метаболические особенности, по сравнению с показателями при стандартном росте у контрольной группы. Несмотря на то, что уровень глюкозы в перифокальной зоне самок основной группы превышал показатели контрольной группы в 8,1 раза, содержание IGF-I и IGF-II оказалось ниже в 3,2 раза и в 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно, а уровень IGFBP 1-ого и 2-ого не имели значимых отличий.

В опухоли самцов основной группы уровень глюкозы был в 8,4 раза ниже, чем в контрольной, также как и содержание IGF-II и IGFBP-2 – в 3,1 раза и в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрации IGF-I и IGFBP-1 в карциноме Герена при стандартном росте и на фоне СД не имели значимых отличий. Уровень глюкозы и IGF-II в перифокальной зоне у самцов основной группы не имели значимых отличий от показателей в контрольной группе, тогда как IGF-I, IGFBP-1 и IGFBP-2 оказались повышены в 1,4 раза, в 2 раза и в 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$).

IGFBP связывают IGF, тем самым продлевая период их полужизни в сыворотке, и проявляют ингибирующие свойства по отношению к рецептору, поэтому нами было рассчитано соотношение содержания IGF к связывающим их белкам. Установлено, что у самок основной группы в опухолевой ткани возросли коэффициенты IGF-I/IGFBP-1 и IGF-I/IGFBP-2 в 3,8 раза и в 5,3 раза соответственно, а IGF-II /IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-2 снизились в 1,8 раза и в 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3).

В перифокальной зоне коэффициенты IGF-I/IGFBP-1 и IGF-I/IGFBP-2 у самок основной группы оказались

Таблица 1. Объем подкожного компонента карциномы Герена (см3) в различные сроки от момента перевивки опухоли
Table 1. The volume of the subcutaneous component of Guerin's carcinoma (cm3) at various times from the moment of tumor transplantation

Образец / Sample	10 суток после перевивки / 10 days after injection		15 суток после перевивки / 15 days after injection	
	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males
Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	23,6 $\pm$ 2,5	15,5 $\pm$ 1,5	50,4 $\pm$ 5,0	40,7 $\pm$ 3,9
Опухоль Герена + сахарный диабет / Guerin's carcinoma + DM	15,98 $\pm$ 1,6 ¹	17,3 $\pm$ 1,6	39,35 $\pm$ 3,8 ¹	75,1 $\pm$ 6,7 ¹

Примечание: ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с опухолью Герена в самостоятельном варианте ($p < 0,05$).

Note: ¹ – statistically significant differences compared to Guerin's tumor in an independent variant ($p < 0,05$).

ниже, чем в контрольной в 2,6 раза и в 3 раза соответственно, а IGF-II /IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-2 не имели значимых отличий.

Коэффициент IGF-I/IGFBP-2 в опухолевой ткани у самцов основной группы был в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), а IGF-II /IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-2 оказались в 3,3 раза и в 1,8 раза ($p < 0,05$) ниже, по сравнению с показателями в группе контроля. Коэффициенты IGF-I/IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-1 в перифокальной зоне самцов основной группы были ниже в 1,3 раза и в 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с показателями в контрольной группе.

Следует отметить, что СД стимулировал рост перививной карциномы Герена у животных обоего пола, однако разными путями. В то время, как у самцов

установлено увеличение объема подкожной опухоли, у самок выявлено повышение биологической агрессивности с усилением метастазирования на фоне меньшего объема первичного узла. Содержание в опухоли и перифокальной зоне глюкозы, IGF и связывающих их белков у животных контрольных и основных групп также свидетельствует о половой специфичности исследованных параметров, а также о различном влиянии СД на метаболизм растущей карциномы в зависимости от пола животных. У самцов контрольной группы в образцах опухоли установлено более высокое содержание глюкозы, IGF-I, IGF-II и IGFBP-2, по сравнению с показателями самок, однако при росте опухоли на фоне СД, содержание глюкозы, IGF и связывающих их белков оказалось

Таблица 2. Содержание инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков (нг/г ткани) в опухоли и ее перифокальной зоне у крыс с карциномой Герена ($M \pm m$; Me; 25 %; 75 % перцентили)
Table 2. The content of insulin-like growth factors and their carrier proteins (ng/g of tissue) in the carcinoma and it's perifocal zone in rats with Guerin carcinoma ($M \pm m$; Me; 25%; 75% percentiles)

	Опухоль Герена (контроль) / Guerin's carcinoma (Control)		Опухоль Герена + сахарный диабет (основная группа) / Guerin's carcinoma + DM (main group)	
	Опухоль / Carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль / Carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone
Самки / Females				
Глюкоза / Glucose	$2,1 \pm 0,18^{2,3}$ 2,08; 1,98; 2,15	$0,47 \pm 0,03^3$ 0,48; 0,43; 0,5	$3,8 \pm 0,35^{1,3}$ 3,8; 3,7; 3,9	$3,8 \pm 0,31^{1,3}$ 3,8; 3,75; 3,85
IGF-I	$3,9 \pm 0,31^{2,3}$ 3,88; 2,66; 4,18	$26,6 \pm 2,1^3$ 28,2; 23,3; 29,9	$24,5 \pm 2,1^{1,2,3}$ 24,2; 23,7; 25,2	$8,3 \pm 0,67^1$ 8,2; 7,9; 8,8
IGF-II	$9,0 \pm 0,7^{2,3}$ 8,89; 8,43; 9,61	$26,9 \pm 2,4$ 27,8; 24,2; 29,5	$7,8 \pm 6,5^2$ 7,81; 7,79; 7,83	$19,7 \pm 1,5^{1,3}$ 20,4; 18,0; 21,5
IGFBP-1	$4,4 \pm 0,41^2$ 4,48; 3,83; 4,9	$7,4 \pm 0,68$ 7,35; 6,75; 8,05	$7,3 \pm 0,63^{1,3}$ 7,38; 7,02; 7,69	$6,0 \pm 0,5^3$ 5,37; 4,25; 7,83
IGFBP-2	$13,4 \pm 1,1^{2,3}$ 13,2; 12,7; 14,1	$33,5 \pm 3,34$ 33,0; 24,4; 42,5	$15,2 \pm 1,1^2$ 15,3; 15,0; 15,5	$27,0 \pm 2,4^3$ 24,4; 20,7; 32,6
Самцы / Males				
Глюкоза / Glucose	$4,6 \pm 0,11^2$ 4,6; 4,35; 4,85	$1,4 \pm 0,04$ 1,4; 1,3; 1,5	$0,55 \pm 0,01^{1,2}$ 0,56; 0,53; 0,58	$1,5 \pm 0,04$ 1,5; 1,4; 1,6
IGF-I	$6,1 \pm 0,50$ 5,44; 4,71; 7,44	$5,0 \pm 0,41$ 5,28; 3,88; 6,05	$5,3 \pm 0,19^2$ 5,55; 4,8; 5,9	$7,1 \pm 0,36^1$ 7,02; 6,24; 7,97
IGF-II	$18,8 \pm 1,19^2$ 17,4; 15,5; 21,9	$31,6 \pm 1,6$ 31,2; 27,4; 35,6	$6,0 \pm 0,60^{1,2}$ 5,96; 4,88; 7,09	$37,2 \pm 2,2$ 37,2; 29,9; 44,4
IGFBP-1	$3,8 \pm 0,13^2$ 3,78; 3,43; 4,1	$6,2 \pm 0,11$ 6,27; 5,96; 6,5	$4,0 \pm 0,31^2$ 3,4; 3,3; 4,65	$12,5 \pm 1,3^1$ 11,3; 9,7; 14,7
IGFBP-2	$28,6 \pm 2,8^2$ 24,0; 19,3; 34,9	$40,0 \pm 3,3$ 42,8; 32,8; 47,2	$16,6 \pm 1,5^{1,2}$ 16,6; 14,0; 18,2	$52,0 \pm 4,8^1$ 53,7; 49,4; 54,6

Примечание: статистически значимые отличия по сравнению: ¹ – с контрольной группой; ² – по сравнению с перифокальной зоной соответствующей группы; ³ – по сравнению с соответствующими показателями у самцов ($p < 0,05$).

Note: statistically significant differences compared to: ¹ – with the control group; ² – compared with the perifocal zone of the corresponding group;

³ – compared with the corresponding indicators in males ($p < 0,05$).

ниже. Мы предполагаем влияние половых стероидов на IGF-ось при росте карциномы Герена, как в самостоятельном варианте, так и на фоне СД. Подтверждением этого являются экспериментальные данные, свидетельствующие об ауторегуляции экспрессии IGF-1R в зависимости от рецепторов эстрогенов при раке молочной железы [10].

Индуктированный СД оказал модифицирующее влияние на содержание в опухоли исследованных компонентов в зависимости от пола животных. У самок основной группы в опухоли содержание глюкозы, IGF-I и IGFBP-1 оказалось выше, чем в контрольной группе, тогда как у самцов основной группы в карциноме уровень глюкозы оказался ниже, чем у животных соответствующей контрольной группы на фоне возросшего содержания IGF-II.

Предполагают, что трансформированный метаболизм – это общее свойство большинства злокачественных клеток [11]. Самая распространенная и одна из первых идентифицированных биохимических особенностей раковых клеток – это нехарактерный метаболизм глюкозы [12]. Высокая потребность в ней опухолевых клеток является результатом преимущественно используемого метаболического пути гликолиза. В сравнении с нормальными клетками, для раковых клеток характерно повышенное поглощение глюкозы и высокий уровень гликолиза [11]. В то

время как нормальные здоровые клетки почти полностью используют глюкозу для получения энергии, раковые клетки увеличивают потребление глюкозы в основном для производства постоянного источника гликолитических промежуточных продуктов для удовлетворения анаболической потребности пролиферирующих клеток [12].

Известно, что IGF-I и инсулин – это две структурно схожие молекулы с различающимися функциональными ролями [13]. Если инсулин, в первую очередь, действует эндокринным образом, регулируя метаболизм, то IGF играют различные роли в качестве эндокринных, паракринных и аутокринных факторов, которые способствуют росту, пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток [14]. Однако помимо стимулирования роста, IGF-I способствует гомеостазу глюкозы. Прямое воздействие на содержание глюкозы может происходить за счет активации рецепторов инсулина или гибридных рецепторов IGF-I [15].

Обращает на себя внимание тот факт, что у самок контрольной группы, при стандартном росте карциномы Герена, в опухоли было более высокое содержание глюкозы и более низкое содержание IGF-I, чем в перифокальной зоне. Однако в основной группе, при росте опухоли на фоне СД, установлено одинаково повышенное содержание глюкозы, сопровождающееся высоким уровнем IGF-I в карциноме

Таблица 3. Соотношение инсулиноподобных факторов роста и белков (усл.ед.) в опухоли и ее перифокальной зоне самцов крыс (M ± m)

Table 3. Ratio of insulin-like growth factors and proteins (conl.units) in the tumor and it's perifocal zone of male rats (M ± m)

	Опухоль Герена (контроль) / Guerin's carcinoma (control)		Опухоль Герена + сахарный диабет (основная группа) / Guerin's carcinoma + DM (main group)	
	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone
Самки / Females				
IGF-I / IGFBP-1	0,9 ± 0,08 ^{2,3}	3,6 ± 0,31 ³	3,4 ± 0,31 ^{1,2,3}	1,4 ± 0,12 ^{1,3}
IGF-I / IGFBP-2	0,3 ± 0,03 ^{2,3}	0,9 ± 0,08 ³	1,6 ± 0,15 ^{1,2,3}	0,3 ± 0,02 ^{1,3}
IGF-II / IGFBP-1	2,0 ± 0,18 ^{2,3}	3,6 ± 0,35 ³	1,1 ± 0,099 ^{1,2,3}	3,3 ± 0,29
IGF-II / IGFBP-2	0,7 ± 0,04	0,8 ± 0,07	0,5 ± 0,04 ^{1,2}	0,7 ± 0,06
Самцы / Males				
IGF-I / IGFBP-1	1,6 ± 0,15 ²	0,8 ± 0,07	1,3 ± 0,11 ²	0,6 ± 0,05 ¹
IGF-I / IGFBP-2	0,2 ± 0,02 ²	0,1 ± 0,01	0,3 ± 0,02 ^{1,2}	0,1 ± 0,01
IGF-II / IGFBP-1	4,9 ± 0,43	5,1 ± 0,43	1,5 ± 0,14 ^{1,2}	3,0 ± 0,29 ¹
IGF-II / IGFBP-2	0,7 ± 0,06	0,8 ± 0,06	0,4 ± 0,03 ^{1,2}	0,7 ± 0,05

Примечание: статистически значимые отличия по сравнению: ¹ – с контрольной группой; ² – по сравнению с перифокальной зоной соответствующей группы; ³ – по сравнению с соответствующими показателями у самцов ($p < 0,05$).

Note: statistically significant differences compared to: ¹ – with the control group; ² – compared with the perifocal zone of the corresponding group;

³ – compared with the corresponding indicators in males ($p < 0.05$).

и пониженным в зоне ее окружающей. При этом у самцов контрольной и основной групп аналогичных закономерностей в содержании глюкозы и IGF-I как в опухоли, так и в перифокальной зоне не выявлено.

С одной стороны, IGFBP связывают IGF и ограничивают активность фактора роста, продлевая период их жизни, однако с другой стороны известно, что IGFBP обладают собственной IGF-независимой активностью. Механизмы, лежащие в основе этих независимых от IGF действий, включают: связывание с рядом рецепторов клеточной поверхности для активации внутриклеточных сигнальных путей, а также транслокацию IGFBP в клетку, позволяющую этим белкам проявлять свои действия в цитоплазме или проникать в ядро [13]. При росте карциномы Герена в контрольной и основной группах в перифокальной зоне установлено существенное повышение, по сравнению с образцами опухолей, уровня IGFBP-2, как у самок, так и в большей мере у самцов. Тот факт, что IGFBP-2 значительно экспрессирован в быстро делящихся клетках, характеризующихся большой подвижностью,

свидетельствует о высокой метаболической активности перифокальной зоны опухоли, которая у животных основной группы перенасыщена глюкозой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования влияния СД на систему IGF при росте карциномы Герена свидетельствуют о половых особенностях изменений уровня глюкозы, IGF и связывающих их белков в опухоли и в окружающем ее регионе. У самок, как в опухоли, так и в перифокальной зоне СД вызывает повышение уровня глюкозы, но разнонаправленные изменения содержания IGF-I, в результате чего при небольших объемах первичного узла опухоль активно метастазирует. У самцов СД способствует снижению уровней глюкозы, IGF и IGFBP-2 в самой карциноме и увеличивает содержание IGF и IGFBP-2 без изменения концентрации глюкозы в перифокальной зоне, в результате чего объемы опухолей превышают показатели при стандартном росте.

Список источников

1. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
2. Gonzalez-Molina J, Gramolelli S, Liao Z, Carlson JW, Ojala PM, Lehti K. MMP14 in Sarcoma: A Regulator of Tumor Microenvironment Communication in Connective Tissues. *Cells*. 2019 Aug 28;8(9):991. <https://doi.org/10.3390/cells8090991>
3. Yang Y, Yang T, Liu S, Cao Z, Zhao Y, Su X, et al. Concentrated ambient PM2.5 exposure affects mice sperm quality and testosterone biosynthesis. *PeerJ*. 2019;7:e8109. <https://doi.org/10.7717/peerj.8109>
4. Argon Y, Bresson SE, Marzec MT, Grimberg A. Glucose-Regulated Protein 94 (GRP94): A Novel Regulator of Insulin-Like Growth Factor Production. *Cells*. 2020 Aug 6;9(8):1844. <https://doi.org/10.3390/cells9081844>
5. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med*. 2016 Apr 1;8(4):363–374. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506106>
6. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3450–3458. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>
7. Collins KK. The diabetes-cancer link. *Diabetes Spectr*. 2014 Nov;27(4):276–280. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.4.276>
8. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Шатова Ю. С., Комарова Е. Ф., Верескунова М. И. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2013;(7-3):560–564.
9. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Сагакянц А. Б., Протасова Т. П. О расширении вариантов использования мышей Balb/c nude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека in vivo. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):28–35. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>
10. Sarfstein R, Pasmanik-Chor M, Yeheskel A, Edry L, Shomron N, Warman N, et al. Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) translocates to nucleus and autoregulates IGF-IR gene expression in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2012 Jan 20;287(4):2766–2776. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.281782>
11. Dyshlovoy SA, Pelageev DN, Hauschild J, Sabutskii YE, Khmelevskaya EA, Krisp C, et al. Inspired by Sea Urchins: Warburg Effect Mediated Selectivity of Novel Synthetic Non-Glycoside 1,4-Naphthoquinone-6S-Glucose Conjugates in Prostate Cancer. *Mar Drugs*. 2020 May 11;18(5):251. <https://doi.org/10.3390/md18050251>
12. Pant K, Richard S, Peixoto E, Gradilone SA. Role of Glucose Metabolism Reprogramming in the Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:113. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00113>
13. Poreba E, Durzynska J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional

regulation and DNA damage response. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020 Jun;784:108307. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108307>

14. Allard JB, Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:117. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>

15. Vassilakos G, Lei H, Yang Y, Puglise J, Matheny M, Durzynska J, et al. Deletion of muscle IGF-I transiently impairs growth and progressively disrupts glucose homeostasis in male mice. *FASEB J*. 2019 Jan;33(1):181–194. <https://doi.org/10.1096/fj.201800459R>

References

1. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
2. Gonzalez-Molina J, Gramolelli S, Liao Z, Carlson JW, Ojala PM, Lehti K. MMP14 in Sarcoma: A Regulator of Tumor Microenvironment Communication in Connective Tissues. *Cells*. 2019 Aug 28;8(9):991. <https://doi.org/10.3390/cells8090991>
3. Yang Y, Yang T, Liu S, Cao Z, Zhao Y, Su X, et al. Concentrated ambient PM2.5 exposure affects mice sperm quality and testosterone biosynthesis. *PeerJ*. 2019;7:e8109. <https://doi.org/10.7717/peerj.8109>
4. Argon Y, Bresson SE, Marzec MT, Grimberg A. Glucose-Regulated Protein 94 (GRP94): A Novel Regulator of Insulin-Like Growth Factor Production. *Cells*. 2020 Aug 6;9(8):1844. <https://doi.org/10.3390/cells9081844>
5. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med*. 2016 Apr 1;8(4):363–374. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506106>
6. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3450–3458. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>
7. Collins KK. The diabetes-cancer link. *Diabetes Spectr*. 2014 Nov;27(4):276–280. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.4.276>
8. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Shatova YS, Komarova EF, Vereskunova MI, et al. The sex hormone's and prolactin's level in the tissue of breast cancer among the patients of different age. *Fundamental Research*. 2013;(7-3):560–564. (In Russ.).
9. Zhukova GV, Shikhliarova AI, Sagakyants AB, Protasova TP. about expanding options for using BALB/c nude mice for experimental study of human malignant tumors in vivo. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>
10. Sarfstein R, Pasmanik-Chor M, Yeheskel A, Edry L, Shomron N, Warman N, et al. Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) translocates to nucleus and autoregulates IGF-IR gene expression in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2012 Jan 20;287(4):2766–2776. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.281782>
11. Dyshlovoy SA, Pelageev DN, Hauschild J, Sabutskii YE, Khmelevskaya EA, Krisp C, et al. Inspired by Sea Urchins: Warburg Effect Mediated Selectivity of Novel Synthetic Non-Glycoside 1,4-Naphthoquinone-6S-Glucose Conjugates in Prostate Cancer. *Mar Drugs*. 2020 May 11;18(5):251. <https://doi.org/10.3390/md18050251>
12. Pant K, Richard S, Peixoto E, Gradilone SA. Role of Glucose Metabolism Reprogramming in the Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:113. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00113>
13. Poreba E, Durzynska J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020 Jun;784:108307. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108307>
14. Allard JB, Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:117. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>
15. Vassilakos G, Lei H, Yang Y, Puglise J, Matheny M, Durzynska J, et al. Deletion of muscle IGF-I transiently impairs growth and progressively disrupts glucose homeostasis in male mice. *FASEB J*. 2019 Jan;33(1):181–194. <https://doi.org/10.1096/fj.201800459R>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Ekaterina I. Surikova ✉ – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Natalia D. Cheryarina – laboratory assistant at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Polina S. Kachesova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Lyidmila A. Nemashkalova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Вклад авторов:

Франциянтс Е. М. – концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов;
Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста;
Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов;
Сурикова Е. И. – редактирование рукописи;
Нескубина И. В. – сбор и анализ данных;
Погорелова Ю. А. – оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Черярина Н. Д. – выполнение ИФА-анализа;
Качесова П. С. – проведение эксперимента;
Немашкалова Л. А. – проведение эксперимента, ассистенция на операциях.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – concept of the experiment, analysis and interpretation of results;
Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, writing the text;
Kaplieva I. V. – analysis and interpretation of results;
Surikova E. I. – editing the manuscript;
Neskubina I. V. – collection and analysis of data;
Pogorelova Yu. A. – bibliography design, preparation of illustrations;
Cheryarina N. D. – performance of ELISA;
Kachesova P. S. – conducting an experiment;
Nemashkalova L. A. – conducting an experiment, assistance in operations.