

© Коллектив авторов, 2019

УДК616.61-006.6

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-1-35-41

Гендерные различия компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.Н. Шевченко, А.А. Бреус, И.В. Нескубина, Ю.А. Погорелова, Е.В. Шалашная, Е.А. Дженкова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: исследование компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки в зависимости от гендерной принадлежности больных. **Материалы и методы:** объект исследования — условно интактная ткань почки, опухолевая ткань и ткань перифокальной зоны, полученные при хирургическом лечении 100 больных с гистологически подтвержденным светлоклеточным вариантом рака почки (локальный рак (T1-2N0M0) n=50, генерализованный (T3-4N0M1) n=50). Методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 (Mediagnost Германия) и СТГ-рилизинг (Peninsula Laboratories International США). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). **Результаты:** в условно интактной ткани IGFBP-2 и СТГ-рилизинг у женщин были ниже на 44 % и 40 %, чем у мужчин. В ткани перифокальной зоны уровень IGFBP-2 у женщин был выше, чем у мужчин на 38 %, а СТГ-рилизинг ниже в 1,9 раза. В опухолевой ткани локального рака почки у женщин отмечалось статистически значимое снижение IGF-1 на 25 %, IGFBP-1 — на 29 % и IGFBP-2 — в 2 раза. При генерализованном процессе в условно интактной ткани у женщин, по сравнению с мужчинами, IGFBP-1 был ниже в 2 раза, IGFBP-2 — 2,7 раза. В ткани перифокальной зоны у женщин были повышены IGFBP-2 на 43,8 % и СТГ-рилизинг — на 44,6 %. В опухолевой ткани генерализованного рака почки у женщин IGF-1 был выше в 1,7 раза, а IGF-2 — ниже на 31 %, IGFBP-2 — ниже в 2,8 раза и СТГ-рилизинг — на 36 %, по сравнению с мужчинами. **Заключение:** во всех исследуемых тканях почки при локальном и генерализованном процессах идентично изменяющимся показателем, характеризующим гендерные различия в реакции организма на опухолевый процесс явился IGFBP-2.

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, факторы роста, условно интактная ткань, перифокальная зона, гендерные различия.

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Бреус А.А., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Шалашная Е.В., Дженкова Е.А. Гендерные различия компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(1):35-41. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-1-35-41

Контактное лицо: Анна Александровна Бреус, annabreus999@yandex.ru.

Gender differences in components of insulin-like signaling pathway in kidney tissues in local and advanced clear cell renal cell carcinoma

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, A.N. Shevchenko, A.A. Breus, I.V. Neskubina, Yu.A. Pogorelova, E.V. Shalashnaya, M.N. Duricky

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Objective: study of components of an insulin-like signaling pathway in kidney tissues in local and advanced clear cell renal cell carcinoma depending on the gender of patients. **Materials and methods:** the object of the study was conditionally intact kidney tissue and tumor and perifocal tissues obtained during the surgical treatment of 100 patients with histologically confirmed clear cell kidney cancer (local cancer (T1-2N0M0) n=50, advanced cancer (T3-4N0M1) n=50). Levels of the IGF-1, IGF-2, IGFBP-1 and IGFBP-2 growth factors (Mediagnost, Germany) and STH-releasing (Peninsula Laboratories International, USA) were determined by ELISA using standard test systems. The results were analyzed using Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). **Results:** levels of IGFBP-2 and STH-releasing in conditionally intact tissues in women were 44% and 40% lower than in men, respectively. The IGFBP-2 level in perifocal tissues of women was 38% higher than in men, while STH-releasing was lower by 1.9 times. Tumor tissues of local kidney cancer in women showed significant decrease in IGF-1 by 25%, IGFBP-1 by 29% and

IGFBP-2 by 2 times. Levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in conditionally intact tissues of women with advanced cancer were 2 and 2.7 times lower, respectively, compared to men. IGFBP-2 and STH-releasing in perifocal tissues of women were increased by 43.8% and 44.6%, respectively. In tumor tissues of women with advanced kidney cancer, levels of IGF-1 were 1.7 times higher, IGF-2 – 31% lower, IGFBP-2 – 2.8 times lower and STH-releasing – 36% lower, compared to men. **Conclusions:** IGFBP-2 in all studied kidney tissues in local and advanced cancer was an identically variable index characterizing gender differences in the body's reaction to the tumor process.

Key words: clear cell renal cell carcinoma, growth factors, conditionally intact tissue, perifocal zone, gender differences.

For citation: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shevchenko A.N., Breus A.A., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Shalashnaya E.V., Duricky M.N. Gender differences in components of insulin-like signaling pathway in kidney tissues in local and advanced clear cell renal cell carcinoma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(1):35-41. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-1-35-41

Corresponding author: Anna A. Breus, annabreus999@yandex.ru.

Введение

Отличительной чертой рака почки является его непредсказуемость и высокий метастатический потенциал [1]. Изучение систем и механизмов пролиферации при раке почки способствует пониманию и прогнозированию опухолевого процесса. Нормальному функционированию почки содействует многокомпонентный комплекс биохимических процессов. В последние годы к уже классическим биохимическим механизмам и представлениям о физиологии почек присоединились новые изыскания в молекулярной и генетической областях науки. Благодаря совместному взаимодействию различных областей науки и медицины освещены многие тонкие механизмы как нормального функционирования почек, так и их патологических изменений. Однако остается еще много потенциальных направлений в изучении особенностей деятельности почек при различных патологиях.

Интерес к изучению биомаркеров в онкологии обусловлен целым комплексом свойств, способствующих оценить такие параметры как прогноз заболевания, метастатический потенциал опухоли, эффективность лечения и т.д. Особое место среди биомаркеров занимает система инсулиноподобного сигнального пути регуляции канцерогенеза. Инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типа (IGF-1 и IGF-2) представляют собой высоко гомологичные пептиды друг к другу и инсулину. Примерно 75-85 % от общего количества IGF продуцируется клетками печени, а остальная часть тканевой продукции приходится на клетки почек, сердца, гипофиза, мозга, желудочно-кишечного тракта, селезенки, надпочечников, кожи, мышц и хрящевой ткани [2]. Система реализации эффектов IGF помимо самих IGF-лигандов включает рецепторы и связывающие белки, которые образуют сложно регулируемую сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток [3]. Перекрестные взаимодействия между биологическими системами вносят существенный вклад в модулирование биологических эффектов для IGF. Так IGF-сигнальный путь, находясь под влиянием гормональной системы, распространяется по организму с кровью, воздействуя на периферические ткани, проявляя так называемый

центральный, или эндокринный, механизм действия. Известно, что IGF-1 является главным посредником действия гормона роста (СТГ) и вместе с ИФР представляют собой гормонально-гуморальную ось, которая вместе с рецепторным аппаратом и связывающими белками составляет комплексную морфофункциональную систему, реализующую соматотропную функцию [2]. В периферических тканях именно IGF-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты СТГ. Регуляция секреции СТГ осуществляется посредством СТГ-релизинг гормона (СТГ-РГ) и СТГ-ингибирующего фактора (соматостатин) [4,5]. Еще одним примером перекрестных взаимоотношений может послужить путь активации IGF-путь через повышенные концентрации инсулина, и в этом случае инсулин выступает как митоген, хотя в физиологических концентрациях таковым не является [6]. Кроме того, IGF могут синтезироваться также клетками различных опухолей и выступать в качестве ауто/паракринных медиаторов, опосредующих рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток [7,8].

Существует ряд опухолей, которые возникают как у мужчин, так и у женщин, но при этом опухолевая болезнь имеет свои особенности соотносно половой принадлежности. Данный факт, несомненно, вызывает особый интерес среди онкологов, что бесспорно способствует поиску и выявлению гендерных характеристик биохимических и молекулярных маркеров, влияющих на рост и развитие опухоли. Рак почек является той опухолью, которой подвержены как мужчины, так и женщины, но при этом мужчины болеют раком почки в 2 раза чаще женщин [1,9]. На полиэтиологичность рака почки указывает целый ряд доказательных факторов риска его развития, в том числе пол, возраст, диабет, избыточная масса тела и т.д. [10,11]. В связи с вышесказанным, считаем актуальным и необходимым изучение биологической активности и взаимосвязи между различными сигнальными системами при раке почки в зависимости от гендерной принадлежности пациентов.

Цель исследования — изучение показателей инсулиноподобного сигнального пути, содержания СТГ-релизинг гормона в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки в зависимости от гендерной принадлежности больных.

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в исследование было добровольное информированное согласие всех больных, поступивших на комплексное противоопухолевое лечение в отделение онкоурологии РНИОИ. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Все больные проходили обследование и лечение в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2015 по 2017 гг.

Объектом исследования были ткани почки (опухоль, перифокальная зона, условно интактные ткани), полученные при хирургическом лечении 100 больных с гистологически подтвержденным светлоклеточным вариантом рака почки (локальный рак (T1-2N0M0) — $n=50$ и генерализованный (T3-4N0M1) — $n=50$). Стадирование рака почки проводилось в соответствии с классификацией TNM (версия 2017г.). Диагностика рака основывалась на результатах клинического и гистологического заключений в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований почки. Гистологический анализ опухоли соответствовал требованиям, предъявляемым к заключению после хирургического лечения. Критерием отбора больных являлся морфологически подтвержденный светлоклеточный рак почки. Средний возраст больных составил $57,8 \pm 7,9$ лет. Тканью перифокальной зоны считали образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли. Образцы опухоли, ее перифокальной зоны и условно интактной ткани были взяты во время операции и заморожены для дальнейшего хранения при температуре -70°C с последующим биохимическим исследованием.

В 10 % цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1 % Твин-20 методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень гормонов и ростовых факторов IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 (Mediagnost Германия), СТГ-рилизинг (Peninsula Laboratories International США). Определение уровня IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга проводили вслепую, не зная какой-либо клинической информации о больных.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — арифметическое среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

В данном исследовании в ходе анализа всего массива полученных данных по содержанию инсулиноподобных факторов роста, связывающих белков и гормонов в тканях почки обнаружили статистически значимые различия в зависимости от половой принадлежности больных. Более того, и количество больных среди мужчин и женщин существенно различалось. Так, локальный рак почки был выявлен у 35 мужчин, что составило 70 % больных и у 15 женщин (30% больных). При генерализованном раке почки количество мужчин составило 31 (62 % больных),

а женщин — 19 (38 % больных). Представленные данные абсолютно согласуются с мировой и общероссийской статистикой [9], утверждающей, что мужчины больше подвержены данному заболеванию.

Все биохимические результаты были проанализированы с точки зрения гендерного состава больных и распространенности злокачественного процесса.

В табл. 1 представлены результаты по содержанию инсулиноподобных факторов роста, связывающих белков и СТГ-рилизинга при локальном раке почки у мужчин и женщин.

В условно интактной ткани почки статистически значимые различия между значениями у мужчин и женщин были выявлены по следующим показателям: IGFBP-2 и СТГ-рилизинг. Уровень белка IGFBP-2 и СТГ-рилизинга у женщин был ниже на 44 % и 40 %, чем у мужчин. В ткани перифокальной зоны отмечались статистически значимые различия по тем же показателям, что и в условно интактной ткани почки. При этом уровень IGFBP-2 у женщин был выше, чем у мужчин, на 38 % и СТГ-рилизинг ниже в 1,9 раза. В опухолевой ткани локального рака почки присутствовала несколько другая ситуация. По сравнению со значениями у мужчин, в группе женщин отмечалось статистически значимое снижение уровня IGF-1 на 25 %, IGFBP-1 на 29 % и IGFBP-2 в 2 раза соответственно.

В целом, при локальном раке почки не зависимо от пола больных основная масса показателей IGF-сигнального пути, кроме СТГ-рилизинга, изменялась однонаправленно, причем самые высокие значения отмечались в условно интактной ткани, а самые низкие в опухолевой ткани. В случае СТГ-рилизинга присутствовали противоположные изменения по сравнению с вышеперечисленными показателями, и самые высокие значения были зафиксированы в опухолевой ткани, а самые низкие в условно интактной ткани. Несмотря на то, что изменения были однонаправленными, различия по гендерному признаку все же имели место быть. Выражалось это в следующем: в условно интактной ткани и ткани перифокальной зоны статистически значимые различия присутствовали в уровне IGFBP-2 и СТГ-рилизинга, а в опухолевой ткани — IGF-1, IGFBP-1 и IGFBP-2. Причем в опухолевой ткани более высокие значения были у мужчин. Особое внимание к себе привлек IGFBP-2, только уровень данного IGF-связывающего белка статистически значимо менялся во всех тканях почки (условно интактная ткань, ткань перифокальной зоны и опухолевая ткань), больше ни один из изучаемых показателей не претерпевал статистически значимых изменений во всем тканевом профиле.

Гендерные различия в уровне изучаемых показателей IGF-сигнального пути присутствуют и в случае генерализованного светлоклеточного рака почки (табл. 2).

При генерализованном процессе в условно интактной ткани почки обнаружили, что у женщин, по сравнению с мужчинами уровень IGFBP-1 был ниже в 2 раза, а IGFBP-2 — в 2,7 раза. В ткани перифокальной зоны почки у женщин, по сравнению с мужчинами, были выявлены повышенные значения следующих показателей: IGFBP-2 на 43,8 % и СТГ-рилизинга на 44,6 %. В опухолевой ткани генерализованного рака почки у женщин содержание

Таблица / Table 1

Уровень биохимических показателей, характеризующих инсулиноподобную сигнальную систему в тканях почки при локальном светлоклеточном раке почки в зависимости от половой принадлежности пациентов
The level of biochemical indices that characterize the insulin-like signaling system in the kidney tissues in the local light-celled kidney cancer, depending on the sex of patients

Показатели <i>Parameters</i>	Условно интактная ткань <i>Conditionally intact tissue</i>		Ткань перифокальной зоны <i>Fabric of perifocal zone</i>		Ткань опухоли <i>Tissue of tumor</i>	
	Мужчины <i>Men</i> n=35	Женщины <i>Women</i> n=15	Мужчины <i>Men</i> n=35	Женщины <i>Women</i> n=15	Мужчины <i>Men</i> n=35	Женщины <i>Women</i> n=15
IGF-1 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	1669,7±187	1784±166	1541±160	1755,5±144	281,6±12,1	211,3±11,2 ¹
IGF-2 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	157,1±14	156,3±14,6	134,1±11	141,2±12,1	13,7±0,9	11,2±0,9
IGFBP-1 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	37,3±2,9	31,1±2,7	14,8±1,1	17,1±1,0	0,77±0,05	0,55±0,03 ¹
IGFBP-2 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	97,91±6,2	54,4±3,1 ¹	48,9±3,3	67,5±3,7 ¹	19,1±0,9	9,2±0,7 ¹
СТГ-рилизинг нг/г тк <i>STG-releasing</i> <i>ng / g mc</i>	44,3±3,2	26,4±1,9 ¹	50,3±4,1	26,1±1,7 ¹	228±18,1	209±17,4

Примечание: 1 — статистически значимо по отношению к соответствующему показателю в ткани почки у мужчин.

Note: 1 — statistically significant with respect to the corresponding index in kidney tissue in men.

Таблица / Table 2

Уровень биохимических показателей, характеризующих инсулиноподобную сигнальную систему в тканях почки при генерализованном светлоклеточном раке почки в зависимости от половой принадлежности пациентов
The level of biochemical indicators characterizing the insulin-like signaling system in kidney tissues in generalized light-celled kidney cancer, depending on the sex of patients

Показатели <i>Parameters</i>	Условно интактная ткань <i>Conditionally intact tissue</i>		Ткань перифокальной зоны <i>Fabric of perifocal zone</i>		Ткань опухоли <i>Tissue of tumor</i>	
	Мужчины <i>Men</i> n=31	Женщины <i>Women</i> n=19	Мужчины <i>Men</i> n=31	Женщины <i>Women</i> n=19	Мужчины <i>Men</i> n=31	Женщины <i>Women</i> n=19
IGF-1 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	1911,3±187	1820,2±179	1546,0±148	1528,9±151	97,5±6,5	165,9±8,7 ¹
IGF-2 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	130,4±11,2	132,8±11,1	133,7±10,8	133,3±10,7	12,6±0,7	8,7±0,7 ¹
IGFBP-1 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	41,0±2,7	19,7±1,1 ¹	14,1±1,1	18,2±1,3	1,5±0,08	1,3±0,08
IGFBP-2 нг/г тк <i>ng / g mt</i>	126,2±10,9	47,3±3,7 ¹	42,2±3,5	60,7±5,4 ¹	71,08±5,9	25,3±1,8 ¹
СТГ-рилизинг нг/г тк <i>STG-releasing</i> <i>ng / g mc</i>	58,7±4,7	62,7±4,9	38,45±2,8	55,6±3,9 ¹	160,0±12,1	102,6±8,9 ¹

Примечание: 1 — статистически значимо по отношению к соответствующему показателю в ткани почки у мужчин.

Note: 1 — statistically significant with respect to the corresponding index in kidney tissue in men.

IGF-1 превосходило соответствующие значения у мужчин в 1,7 раза, при этом содержание IGF-2 у женщин было статистически значимо ниже на 31 %; также у женщин уровень связывающего белка IGFBP-2 в 2,8 раза и СТГ-рилизинга на 36 % были ниже, чем у мужчин.

Согласно полученным результатам, при генерализованном процессе направленность изменений в системе IGF в целом была такой же, как и при локализованном раке почки: в опухолевой ткани уровень всех изученных показателей, за исключением СТГ-рилизинга, был существенно ниже, чем в перифокальной области и неизменной ткани. Гендерные различия в опухолевой ткани коснулись значений IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, СТГ-рилизинга, а в условно интактной ткани и перифокальной зоне — IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга. Также как и в случае локального рака, при генерализованном процессе особое место среди всех показателей занимает IGFBP-2. Только IGFBP-2 статистически значимо изменялся во всем тканевом профиле почки при генерализованном процессе.

Подводя итог, можно сказать, что во всех исследуемых тканях почки как при локальном, так и при генерализованном процессах светлоклеточного рака наиболее информативным показателем, характеризующим гендерные различия в реакции на опухолевый процесс явился IGFBP-2.

Обсуждение

Известно, что шесть IGF-связывающих белков с переменными функциями и механизмами действий (IGFBP) регулируют активность клеток различными способами. Путем секвестрации IGF от рецептора IGF типа I они могут ингибировать митогенез, дифференцировку, выживание и другие IGF-стимулированные события. Протеолиз IGFBP может отменить это ингибирование или сгенерировать фрагменты IGFBP с новой биологической активностью [12]. IGFBPs играют три основные роли: транспортировка IGFs, защита от деградации, и регуляция взаимодействия IGFs с IGF-1R. Вместе с тем, IGFBPs могут и сами, независимо от их IGF-связывающих функций, участвовать в биологических процессах.

Физиологическое значение IGFBP-2 в канцерогенезе в настоящее время активно изучается. Было показано, что IGFII / IGFBP2 комплекс может частично связываться с внеклеточным матриксом, где IGF-II может быть высвобожден посредством протеолиза, что указывает на роль IGFBP2 в качестве депо для хранения IGF-II в микроокружении опухоли [13]. Кроме того, известно, что IGFBP-2 благодаря наличию в своей структуре интегрин-связывающего мотива стимулирует клеточную подвижность, способствуя тем самым опухолегенезу, инвазии раковых клеток и метастазированию [14]. Так, имеется сообщение, что секретируемый IGFBP2 взаимодействует с интегрином $\alpha V\beta 3$, активирует (PI3K) / АКТ сигнальный путь, приводит к активации проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) -А и в конечном итоге вызывает ангиогенез в меланоме [13]. В нашем исследовании изменения количества IGFBP-2 в почке зависят от типа ткани – условно интактной или опухолевой, что, по всей видимости, влечет за собой «переключение» его

биологических свойств от депонирования до стимуляции опухолевой инвазии. Хотелось бы отметить, что при генерализации процесса как у мужчин, так и у женщин уровень IGFBP-2 существенно превышает таковой при локализованном раке почки почти в 3 раза, что еще раз подтверждает данные литературы об участии данного белка в опухолевой прогрессии. Выявленные гендерные различия в содержании IGFBP-2 могут быть обусловлены тем, что в регуляции транскрипции генов IGF и IGFBPs участвует ряд гормонов, в том числе половые гормоны и инсулин. По данным Тюзикова И.А. и соавторов, 2012, андрогенный дефицит и инсулинорезистентность могут способствовать канцерогенезу в почке у мужчин [10].

Известно, что основным местом синтеза IGF и IGFBP в организме человека является печень, но их могут продуцировать и другие органы, в том числе и почки [15]. Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что IGF-1 участвует в регуляции развития почек и их нормальном функционировании. Было показано, что IGF-1 необходим для поддержания целостности почечных клубочков, в частности для защиты от разрушения подоцитов и базальной мембраны клубочков. Введение IGF-1 крысам приводит к увеличению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, что свидетельствует об его участии в регуляции функции почек [16]. Возможно, данный факт объясняет обнаруженное нами высокое содержание IGF и IGFBP в интактных тканях почки и перифокальной зоне, а снижение уровня данных факторов в опухоли может свидетельствовать о том, что поврежденная ткань почки не способна нормально продуцировать IGF и IGFBP.

С другой стороны, возможен другой вариант событий. В ряде работ продемонстрировано, что высокие концентрации IGF и IGFBP-3 в плазме крови связаны с повышенным риском развития рака молочной железы, предстательной железы, легкого, поджелудочной железы [17]. В исследованиях на трансгенных мышах с гиперэкспрессией человеческого IGF -1 в молочной железе было показано, что у 53 % животных развивалась аденокарцинома молочной железы, что, в свою очередь, позволило авторам сделать вывод о том, что повышение уровня IGF -1 локально в ткани молочной железы в значительной степени способствует развитию РМЖ [18]. Возможно, выявленная активация компонентов системы IGF-сигнального пути в интактной ткани почки может способствовать злокачественной трансформации органа. В тоже время, низкий уровень IGF и IGFBP в опухолях почки может быть обусловлен такими факторами как: снижение продукции данных белков, повышение их протеолиза, а также увеличение фракции IGF, депонированных IGFBP.

Пути реализации эффектов IGF сложны и многогранны. Семейство IGF образует сложно регулируемую сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток [3]. На примере почки пораженной злокачественным процессом нам хотелось оценить пути перекрестных взаимодействий между системой факторов роста IGF и гормональными регуляторами. Как известно, деятельность почек регулируется с помощью нервных и гуморальных механизмов. IGF-1 является важнейшим эндокринным

посредником действия соматотропного гормона (СТГ). IGF-1 также обеспечивает обратную связь с гипоталамусом и гипофизом по соматотропной оси. От уровня IGF-1 в крови зависит секреция соматотропин-релизинг-гормона (СТГ-релизинг) и соматотропного гормона. При низком уровне IGF-1 в крови секреция СТГ-релизинга и соматотропина возрастает, при высоком — снижается [5,2]. Возвращаясь к нашему исследованию, мы обнаружили, что в условно интактной ткани почки присутствует такая же закономерность, как и в крови у здоровых людей, а именно: очень высокие значения IGF-1, IGF-2 и низкие уровни СТГ-релизинга. В опухолевой ткани ситуация диаметрально противоположна — очень низкое содержание IGF-1 и IGF-2 и, напротив, высокий уровень СТГ-релизинга (табл. 1, 2). Выявленная закономерность

характерна как для локального рака почки, так и для генерализованного не зависимо от гендерного фактора.

Выводы

Таким образом, выявлены существенные различия в функционировании системы IGF-сигнального пути в условно интактной и опухолевой тканях, а также определены гендерные различия в содержании ее компонентов, что может явиться дополнительным диагностическим и прогностическим критерием при светлоклеточном раке почки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насибуллин И.М., Павлов В.Н., Сафиуллин Р.И., Мустафин А.Т. Оптимизация органосохраняющих операций при раке почки путем применения интерферона, адсорбированного на коллагене. // *Медицинский вестник Башкортостана.* - 2006. - Т.1. - №1 - С.97-99
2. Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования. // *Клиницист.* - 2008. - №1 - С.18-27
3. Pavelie J., Matijevic T., Knezevic J. Biological&physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family. // *Indian J. med. Res.* - 2007. - V;125(4). - P.511-522
4. Костылева О.И., Масляев А.В., Крюк Ю.В., Тулеуова А.А., Мамедов У.Р. и др. Рак молочной железы и инсулиноподобные факторы роста. // *Российский биотерапевтический журнал.* - 2012. - Т. 11 - №1 - С. 79-84
5. Каладзе Н.Н., Езерницкая А.И., Бабак М.Л. Состояние гипофизарно-эпифизарной системы и ростовых факторов у больных бронхиальной астмой, находящихся на этапе санаторно-курортной реабилитации. // *Вестник физиотерапии и курортологии.* - 2016. - №1 - С.62-76
6. Тыренко В.В., Камилова Т.А., Один В.И. Лечение аналогами инсулина – можем ли мы оценить риск рака? // *Вестник Российской военной-медицинской академии.* - 2010. - Т. 29. - №1. - С. 222-229
7. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Короткова Е.А., Исаева Э.Р., Ермилова В.Д., и др Клиническое значение исследования инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и ИФР-связывающих белков у больных новообразованиями яичников. // *Альманах клинической медицины.* - 2015. - Октябрь. - 41. - С.19-27
8. Frasca F, Pandini G., Sciacca L., Pezzino V., Squatrito S., et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. // *Arch Physiol Biochem.* - 2008. - V.114(1). - P.23-37. doi:10.1080/13813450801969715
9. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003г. // *Онкоурология.* - 2005. - №1. - С.6-9
10. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек. // *Экспериментальная и клиническая урология.* - 2012. - №4. - С.23-28
11. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Крапивин А.А., Султанова Е.А. *Опухоль почки.* - М.: ГЭОТАР-Медия; 2002.
12. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. // *Endocr Rev.* - 2002. - V.23(6). - P.824-54

REFERENCES

1. Nasibullin IM, Pavlov VN, Safiullin RI, Mustafin AT. Optimization of organ preserving surgery for renal cell carcinoma using xenocollagen adsorbed interferon. *Meditinskii vestnik Bashkortostana.* 2006;1(1):97-99. (In Russ)
2. Pronin VS, Koloda DE, Chaplygina EV. Clinical use of insulin-like growth factors: their biological action and perspectives of application. *Klinitst.* 2008;1:18-27. (In Russ)
3. Pavelie J, Matijevic T, Knezevic J. Biological&physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family. *Indian J. med. Res.* 2007;125(4):511-522
4. Kostyleva OI, Maslyayev AV, Kryuk YuV, Tuleuova AA, Mamedov UR, et al. Breast cancer and IGF. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal.* 2012;11(1):79-84. (In Russ)
5. Kaladze NN, Ezernitskaya AI, Babak ML. Pituitary-epiphyseal system and growth factors in patients with bronchial asthma during sanatorium-resort rehabilitation. *Vestnik fizioterapii i kurortologii.* 2016;1:62-76. (In Russ)
6. Tyrenko VV, Kamilova TA, Odin VI. Treatment with insulin analogues - are we able to estimate the risk of cancer? *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2010;29(1):222-229. (In Russ)
7. Gershtein ES, Kushlinskii DN, Korotkova EA, Isaeva ER, Ermilova VD, et al. Clinical implications of insulin-like growth factors (IGF) and IGF-binding proteins investigation in patients with ovarian neoplasms. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2015;41:19-27. (In Russ)
8. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(1):23-37. doi:10.1080/13813450801969715
9. Aksel' EM. Incidence of malignant neoplasms of urinary and male genital organs in Russia in 2003. *Onkourologiya.* 2005;1:6-9. (In Russ)
10. Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Grekov EA. Role of insulin resistance in kidney diseases pathogenesis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2012;4:23-28. (In Russ)
11. Alyaev YuG, Grigoryan VA, Krapivin AA, Sultanova EA. *Kidney tumor.* Moscow: GEOTAR-Media; 2002. (In Russ)
12. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002;23(6):824-54
13. Hur H, Yu EJ, Ham IH, Jin HJ, Lee D. Preoperative serum levels of insulin-like growth factor-binding protein 2 predict prognosis of gastric cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(7):10994-11003. doi: 10.18632/oncotarget.14202

13. Hur H., Yu E.J., Ham I.H., Jin H.J., Lee D. Preoperative serum levels of insulin-like growth factor-binding protein 2 predict prognosis of gastric cancer patients. // *Oncotarget*. – 2017. – V.14;8(7). – P.10994-11003. doi: 10.18632/oncotarget.14202
14. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Мунтян А.Б. Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников // *Сибирский онкологический журнал*. – 2011. - №3. – С. 74-81
15. Недич О., Масникоза Р. Измененное взаимодействие изолированных рецепторов инсулин/IGF по сравнению с мембраносвязанными рецепторами. // *Биохимия*. – 2009. – Т. 74. - №1. - С.39-46
16. Bach L.A. The insulin-like growth factor system in kidney disease and hypertension // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. -- 2012. -- Vol. 21, N 1. — P. 86-91. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834dc1a2
17. Герштейн Е.С., Исаева Э.Р., Огнерубов Н.А. Компоненты системы инсулиноподобных факторов роста как факторы прогноза и мишени молекулярно-направленной терапии рака яичников// *Вестник ТГУ*. – 2014. – Т. 19. – Вып. 1. – С. 42-46
18. Yakar S., Leroith D., Brodt P. The role of the growth hormone/insulin like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models // *Cytokine Growth Factor Rev*. - 2005. - V.16. - P.407-420. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.010
14. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Muntyan A.V. The system of insulin-like growth factors in pathogenesis and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2011;3:74-81. (in Russ.)
15. Nedich O, Masnikoza R. Altered interaction of isolated insulin/IGF receptors as compared to membrane-bound receptors. *Biokhimiya*. 2009;74(1):39-46. (In Russ)
16. Bach LA. The insulin-like growth factor system in kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):86-91. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834dc1a2
17. Gershtein ES, Isaeva ER, Ognerubov NA. Insulinlike growth factor system components as prognostic factors and targets for molecular specific therapy in ovarian cancer. *Vestnik TGU*. 2014;19(1):42-46. (in Russ.)
18. Yakar S, Leroith D, Brodt P. The role of the growth hormone/insulin like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16:407-420. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.010

Информация об авторах

О.И. Кит, д.м.н., проф., член-корр. РАН, генеральный директор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Е.М. Франциянц, д.б.н., проф., руководитель Лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

А.Н. Шевченко, д.м.н, проф., заведующий отделением онкоурологии Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

А.А. Бреус, аспирант отделения онкоурологии Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

И.В. Нескубина, к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Ю.А. Погорелова, к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Е.В. Шалашная, к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Е.А. Дженкова, д.б.н., учёный секретарь, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Oleg I. Kit, Dr. med. Sciences, Professor, corresponding member. Russian Academy of Sciences, Director, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Elena M. Franciyants, doctor. Biol. Sciences, Professor, head of the Laboratory study of pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Aleksey N. Shevchenko, doctor med. Sciences, Professor, head of the Department of oncurology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Anna A. Breus, post-graduate student of the Department of oncurology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Irina V. Neskubina, Cand. Biol. Sciences, senior researcher, Laboratory for study of pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Yuliya A. Pogorelova, Cand. Biol. Sciences, senior researcher, Laboratory for study of pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Elena V. Shalashnaya, Cand. Biol. Sciences, senior researcher, Laboratory for study of pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

E.A. Jankova, Doctor of Biological Sciences, the scientific secretary, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 05.10.2018

Принято к печати / Accepted: 07.04.2018