

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СОДЕРЖАНИИ КОМПОНЕНТОВ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ТКАНЯХ ПОЧКИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

Бреус А.А.¹, Франциянц Е.М.¹, Кит О.И.¹, Шевченко А.Н.¹, Нескубина И.В.¹,
Дженкова Е.А.¹, Шалашная Е.В.¹, Филатова Е.В.¹, Швырёв Д.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: annabreus999@yandex.ru

Исследование компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки в зависимости от половой принадлежности больных. 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 (T₁₋₄N₀M₁) 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). 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 в 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. Во всех исследуемых тканях почки при локальном и генерализованном процессах идентично изменяющимся показателем, характеризующим половые различия в реакции организма на опухолевый процесс, явился IGFBP-2.

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

SEXUAL DIFFERENCES IN THE CONTENT OF INSULIN-LIKE SIGNALING PATHWAY COMPONENTS IN KIDNEY TISSUES IN LOCAL AND GENERALIZED CLEAR CELL KIDNEY CANCER

Breus A.A.¹, Frantsiyants E.M.¹, Kit O.I.¹, Shevchenko A.N.¹, Neskubina I.V.¹,
Jenkova E.A.¹, Shalashnaya E.V.¹, Filatova E.V.¹, Shvyrev D.A.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: annabreus999@yandex.ru

Purpose. Study of insulin-like signaling pathway components in kidney tissues in local and generalized clear cell kidney cancer depending on the sex of patients. **Materials and methods.** The object of the study is conditionally intact kidney tissue, tumor tissue and tissue of the perifocal zone obtained in the surgical treatment of 100 patients with histologically confirmed light cell variant of kidney cancer (local cancer (T₁₋₂N₀M₀) n=50, generalized (T₁₋₄N₀M₁) n=50). The level of growth factors-IGF – 1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 (Mediagnost Germany) and STG-releasing (Peninsula Laboratories International USA) was determined by ELISA using standard test systems. Statistical analysis of the results was performed using the software package Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). **Results.** In relatively intact tissue IGFBP-2 and GH-releasing in women was lower at 44% and 40%, than in men. In the tissue of perifocal area level IGFBP-2 in women was higher than men at 38%, and GH-releasing below 1.9 times. In the local tumor tissue of kidney cancer among women was a statistically significant decrease in IGF-1 by 25%, IGFBP-1 by 29% and IGFBP-2 2 times. In the generalized process in conditionally intact tissue in women compared with men IGFBP-1 was 2 times lower, IGFBP-2 2.7 times. In the tissue of the perifocal zone, IGFBP-2 was increased by 43.8% and STG-releasing by 44.6% in women. In the tumor tissue of generalized kidney cancer in women, IGF-1 was 1.7 times higher and IGF-2 31% lower, IGFBP-2 2.8 times lower and STG-releasing 36% lower than in men. **Conclusion.** In all the examined tissues of the kidney during local and generalized processes is identical to changing the measure of sex differences in reactions to the neoplastic process was IGFBP-2.

Keywords: Clear cell kidney cancer, growth factors, conditionally intact tissue, perifocal zone, sexual differences.

Уникальной характеристикой рака почки является его непредсказуемость и высокий потенциал метастазировать. 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.

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 высокомолекулярные 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. 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. 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 представляет собой гормонально-гуморальную ось, которая вместе с рецепторным аппаратом и связующими белками составляет комплексную морфофункциональную систему, реализующую соматотропную функцию. В периферических тканях именно IGF-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты СТГ. Регуляция секреции СТГ осуществляется посредством СТГ-рилизинг гормона (СТГ-РГ) и СТГ-ингибирующего фактора (соматостатин) [1; 2]. 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 [3]. Кроме того, IGF могут синтезироваться также клетками различных опухолей и выступать в качестве ауто/паракринных медиаторов, опосредующих рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток [4].

Существует ряд опухолей, которые возникают как у мужчин, так и у женщин, но при этом опухолевая болезнь имеет свои особенности сообразно 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 почки является той опухолью, которой подвержены как мужчины, так и женщины, но при этом мужчины болеют раком почки в 2 раза чаще женщин. На полиэтиологичность рака почки указывает целый ряд доказательных факторов риска его развития, в том числе пол, возраст, диабет, избыточная масса тела и т.д. [5]. 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.

Целью работы являлось исследование показателей инсулиноподобного сигнального пути, содержания СТГ-релизинг гормона в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки в зависимости от половой принадлежности больных.

Материал и методы исследования

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 2018 г.

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 2017 г.). Диагностика рака основывалась на результатах клинического и гистологического заключения 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 $57,8 \pm 7,9$ года. 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 °С 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-релизинг (Peninsula Laboratories International, США). Определение уровня IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-релизинга 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 исследования

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 разнилось. 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 - 31 (62% больных) и женщин – 19 (38% больных). Наши данные абсолютно согласуются с мировой и общероссийской статистикой, утверждающей, что мужчины больше подвержены данному заболеванию.

Все полученные результаты были проанализированы с точки зрения полового различия больных и в зависимости от распространенности злокачественного процесса.

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

Таблица 1

Экспрессия инсулиноподобных факторов роста, связывающих белков и СТГ-релизинга в тканях почки при локальном светлоклеточном раке почки у мужчин и женщин

Показатели	Условно интактная ткань		Ткань перифокальной зоны		Ткань опухоли	
	Мужчины, n=35	Женщины, n=15	Мужчины, n=35	Женщины, n=15	Мужчины, n=35	Женщины, n=15
IGF-1, нг/г тк	1669,7±187	1784±166	1541±160	1755,5±144	281,6±12,1	211,3±11,2 ¹
IGF-2, нг/г тк	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	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	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	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 – данные показатели статистически значимо различались по отношению к соответствующему показателю в ткани почки у мужчин $P < 0,05$.

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 независимо 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 половому 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-релизинга, 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.

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

Таблица 2

Экспрессия инсулиноподобных факторов роста, связывающих белков и СТГ-релизинга в тканях почки при локальном светлоклеточном раке почки у мужчин и женщин

Показатели	Условно интактная ткань		Ткань перифокальной зоны		Ткань опухоли	
	Мужчины, n=31	Женщины, n=19	Мужчины, n=31	Женщины, n=19	Мужчины, n=31	Женщины, n=19
IGF-1, нг/г тк	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	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	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	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-релизинг, нг/г тк	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 – данные показатели статистически значимо различались по отношению к соответствующему показателю в ткани почки у мужчин P<0,05.

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-релизинга на 44,6%. В опухолевой ткани генерализованного рака почки у женщин содержание 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 локальном раке почки - в опухолевой ткани уровень всех изученных показателей, за исключением СТГ-рилизинга, был существенно ниже, чем в перифокальной области и неизменной ткани. Половые 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. Так же 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.

Обсуждение результатов исследования

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. 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.

В настоящее время являются актуальными работы, посвященные изучению уровня различных факторов роста как в опухолевом очаге, так и в неповрежденной опухолевым процессом ткани [6], в том числе и физиологическое значение IGFBP-2 в неповрежденной ткани при 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 [7]. 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 [8]. 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) -A и в конечном итоге вызывает ангиогенез в меланоме [7]. 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 нами половые различия в содержании IGFBP-2 позволяют утверждать, что в регуляции транскрипции генов IGF и IGFBP участвует ряд гормонов, в том числе половые гормоны и инсулин.

Основным местом синтеза IGF и IGFBP в организме человека является печень, но их могут продуцировать и другие органы, в том числе и почки [9]. Имеются данные [10], свидетельствующие в пользу того, что IGF-1 участвует в регуляции развития нормального функционирования почек. Было показано, что IGF-1 необходим для поддержания целостности почечных клубочков, в частности для защиты от разрушения подоцитов и базальной мембраны клубочков. 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 [11]. 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. Возможно, выявленная нами активация компонентов системы IGF-сигнального пути в интактной ткани почки может способствовать злокачественной трансформации органа. В то же 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. 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-рилизинг-гормона (СТГ-рилизинг) и соматотропного гормона. При низком уровне IGF-1 в крови секреция СТГ-рилизинга и соматотропина возрастает, при высоком – снижается [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-рилизинга. В опухолевой ткани ситуация диаметрально противоположна – очень низкое содержание IGF-1 и IGF-2 и, напротив, высокий уровень СТГ-рилизинга (таблицы 1, 2). Выявленная закономерность характерна как для локального рака почки, так и для генерализованного независимо от половых различий.

В условно интактной ткани почки у мужчин с генерализованным процессом отмечалось статистически значимое повышение уровня IGFBP-2 на 30% по сравнению с соответствующими значениями в условно интактной ткани почки у мужчин при локальном раке. У женщин в условно интактной ткани при генерализованном раке уровень IGFBP-1 был в 1,6 раза ниже соответствующих значений в ткани при локальном раке. Содержание СТГ-рилизинга в условно интактных образцах почки при генерализованном раке было выше в 2,4 раза относительно значений, зафиксированных при локальном раке.

В ткани перифокальной зоны статистически значимых различий у мужчин мы не обнаружили. У женщин в тканях перифокальной зоны статистически значимые различия отмечались только для СТГ-рилизинга, где его уровень был в 2,1 раза выше относительно соответствующих значений в ткани перифокальной зоны при локальном раке.

При сравнении величин компонентов IGF-сигнального пути в тканях опухоли (локальный и генерализованный) у мужчин были выявлены статистически значимые различия почти по всем исследуемым показателям, кроме IGF-2.

Так, при генерализованном раке уровень IGF-1 был ниже в 2,9 раза по сравнению с локальным процессом. Уровень всех IGF-связывающих белков был более высоким при генерализованном процессе и превосходил значения по локальному раку в 1,9 и 3,7 раза соответственно. В то же время СТГ-рилизинг характеризовался низкими величинами, и разница с локальным раком составила 30%.

В опухолевой ткани почки у женщин почти все компоненты IGF-сигнального пути, кроме IGF-2, имели статистически значимые различия. По сравнению с локальным процессом содержание IGF-1 в опухолевой ткани при генерализованном процессе было ниже

на 27%, IGFBP-1 и IGFBP-2 выше в 2,4 раза и 2,7 раза, а СТГ-релизинга ниже на 51%.

Выводы

1. Половые различия при локальном раке почки выражались в следующем: в условно интактной ткани и ткани перифокальной зоны статистически значимые различия присутствовали в уровне IGFBP-2 и СТГ-релизинга, а в опухолевой ткани - IGF-1, IGFBP-1 и IGFBP-2. Причем в опухолевой ткани более высокие значения были у мужчин.
2. Половые различия при генерализованном раке почки в условно интактной ткани и перифокальной зоне - IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-релизинга, а в опухолевой ткани коснулись значений IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, СТГ-релизинга.
3. Особое место среди всех показателей занимает IGFBP-2: статистически значимо изменялся во всем тканевом профиле почки как при локальном, так и при генерализованном процессе.

Список литературы

1. Костылева О.И., Масляев А.В., Крюк Ю.В., Тулеуова А.А., Мамедов У.Р., Кузнецова О.М., Терешкина И.В. Рак молочной железы и инсулиноподобные факторы роста // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11. № 1. С. 79-84.
2. 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.
3. Тыренко В.В., Камилова Т.А., Один В.И. Лечение аналогами инсулина – можем ли мы оценить риск рака? // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. Т. 29. № 1. С. 222-229.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Короткова Е.А., Исаева Э.Р., Ермилова В.Д., Лактионов К.П., Адамян Л.В., Кушлинский Н.Е. Клиническое значение исследования инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и ИФР-связывающих белков у больных новообразованиями яичников // Альманах клинической медицины. 2015. № 41. С.19-27.
5. 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.
6. Кит О.И., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Бреус А.А., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В. Уровень некоторых факторов роста семейства VEGF при светлоклеточном раке почки // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2018. № 197

(1). С. 124-129.

7. Hoon Hur, Eun Ji Yu, In-Hye Nam, Hye-Jin Jin, Dakeun Lee. Preoperative serum levels of insulin-like growth factor-binding protein 2 predict prognosis of gastric cancer patients. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8 (7). No 14. P. 10994-11003.

8. 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.

9. Недич О., Масникоза Р. Измененное взаимодействие изолированных рецепторов инсулин/IGF по сравнению с мембраносвязанными рецепторами // *Биохимия*. 2009. Т. 74. № 1. С. 39-46.

10. Bach L.A. The insulin-like growth factor system in kidney disease and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2012. Vol. 21. No 1. P. 86-91.

11. 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.