

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА У САМОК КРЫС И КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИСА У САМОК МЫШЕЙ BALB/C NUDE

**Франциянц Е.М.¹, Сурикова Е.И.¹, Бандовкина В.А.¹, Каплиева И.В.¹,
Погорелова Ю.А.¹, Нескубина И.В.¹, Черярина Н.Д.¹, Трепитаки Л.К.¹, Морозова М.И.¹,
Котиева И.М.¹, Арджа А.Ю.², Шатова Ю.С.¹**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: sunsur2000@mail.ru;

²ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону

Одной из основных гипотез о механизмах взаимосвязи сахарного диабета (СД) и развития онкопатологии является дисбаланс в системе половых гормонов, влияющий на пролиферацию, миграцию, инвазию опухолевых клеток. Цель исследования: изучение особенностей влияния СД как сопутствующего злокачественному росту заболевания на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли разной гистоструктуры и ее перифокальной зоны у экспериментальных животных разного вида. Использовали самок белых нелинейных крыс (n=36) и мышей BALB/c Nude (n=28). Контрольные группы – самостоятельный рост перевивной опухоли (карцинома Герена (КГ) у крыс, карцинома легких Льюиса (LLC) у мышей), основные группы – рост опухоли на фоне СД, индуцированного аллоксаном. В опухоли и ее перифокальной зоне определяли содержание эстрадиола, тестостерона, прогестерона, рецепторов эстрогенов, прогестерона и андрогенов методом ИФА (Casabio, Китай). Результаты подчеркивают значимую роль коморбидной патологии СД, которая не только активировала рост опухоли, но и усилила метастазирование, формируя агрессивный фенотип опухоли и снижая продолжительность жизни животных. КГ, растущая на фоне СД, была меньшего объема, но обладала значительным метастатическим потенциалом. На фоне ее диссеминации содержание эстрогенов и прогестерона и их рецепторов в ткани опухоли превышало уровень в опухоли контрольных животных. В противоположность этому LLC, растущая на фоне СД, содержала более высокую концентрацию половых гормонов, но более низкий уровень их рецепторов, обладая значительно большим, чем в контроле, объемом, при этом метастазы не были выявлены. Изучение опухолей сходной гистоструктуры, но различного происхождения (эпителий матки, легочной эпителий) и развивающихся в различном физиологическом контексте, помогло оценить особенности влияния СД, сопутствующего злокачественному росту, на изменение гормонального статуса опухолевой ткани и ее перифокальной зоны, который участвует в молекулярной связи между СД и прогрессированием опухоли.

Ключевые слова: онкопатология, коморбидная патология, сахарный диабет, диссеминация, карцинома Герена, карцинома Льюиса, половые гормоны, рецепторы гормонов.

INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS ON LEVELS OF SEX HORMONES AND THEIR RECEPTORS IN TUMOR TISSUES IN FEMALE RATS WITH GUERIN CARCINOMA AND IN FEMALE BALB/C NUDE MICE WITH LEWIS CARCINOMA

**Frantsiyants E.M.¹, Surikova E. I.¹, Bandovkina V.A.¹, Kaplieva I.V.¹,
Pogorelova Yu.A.¹, Neskubina I.V.¹, Cheryarina N.D.¹, Trepitaki L.K.¹, Morozova M.I.¹,
Kotieva I.M.¹, Ardzha A.Yu.², Shatova Yu.S.¹**

¹FSBI «National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don, e-mail: sunsur2000@mail.ru;

²FSBEI HE «Rostov State Medical University», Rostov-on-Don

One of the main hypotheses on the mechanisms of relationships between diabetes mellitus (DM) and cancer development involves an imbalance in the system of sex hormones that affects the proliferation, migration, and invasion of tumor cells. The purpose of this study was to reveal the effect of DM as a comorbid condition in cancer on levels of sex hormones and their receptors in tissues of tumors with various histological structures and in peritumoral tissues in different experimental animals. The study included white outbred female rats (n=36) and BALB/c Nude mice (n=28). Control groups included rats with transplanted Guerin carcinoma (GC) and mice with Lewis lung carcinoma (LLC); in animals of the main groups, tumors developed in presence of alloxan-induced DM. Levels of estradiol, testosterone, progesterone, and receptors of estrogen, progesterone and androgens were determined by ELISA (Casabio, China) in tumor and peritumoral tissues. The results emphasized the significance of DM as comorbidity, since it activated tumor growth and enhanced metastasis, formed an aggressive tumor

phenotype and reduced the survival of animals. GC growing in presence of DM was smaller, but had a significant metastatic potential. Tumors disseminated, and levels of estrogens and progesterone and their receptors in their tissues exceeded the values in tumors of control animals. In contrast, LLC growing in presence of DM contained higher levels of sex hormones but lower levels of their receptors, showing much greater volumes compared with controls, and metastases were not detected. The study of tumors with similar histological structures but of different origins (uterine epithelium, pulmonary epithelium) and developing in various physiological contexts helped to evaluate the influence of DM as a comorbid condition in cancer on changing hormonal status of tumor and peritumoral tissues involved in the molecular communication between DM and tumor progression.

Keywords: oncopathology, comorbidity, diabetes mellitus, dissemination, Guerin's carcinoma, Lewis's carcinoma, sex hormones, hormone receptors.

Повышение эффективности лечения онкологических больных в последнее десятилетие и связанное с этим улучшение их выживаемости способствуют росту доли пациентов с несколькими сопутствующими хроническими заболеваниями, среди которых одним из наиболее распространенных является сахарный диабет (СД). Однако состояние мультиморбидности связано с худшим клиническим исходом и повышенной смертностью [1, 2]. СД увеличивает риск развития многих сопутствующих патологий, в том числе риск развития злокачественных опухолей: установлено увеличение заболеваемости раком у больных СД на 15–30% [3, 4]. Кроме этого, аномальный метаболизм глюкозы обеспечивает конкурентное преимущество опухолевых клеток различными способами, влияя на прогноз течения онкологической патологии [5]. Отмечается сложность характера этой связи: зависимость от пола пациента, локализации опухоли, ее биологических особенностей и пр. СД и онкологическая патология являются полиэтиологичными заболеваниями с лежащими в их основе не только генетическими изменениями, но и нарушениями в регуляторной гормонально-метаболической сети организма [4].

В настоящий момент одной из основных гипотез о возможных биологических механизмах, связывающих СД и онкопатологию, наряду с гипергликемией, гиперинсулинемией и воспалением является дисбаланс в системе половых гормонов [6]. Стероидные гормоны, в том числе и половые (андрогены, эстрогены и прогестины), участвуют в регуляции метаболизма, функционирования иммунной системы, стрессорных реакциях и ином, а модификация путей гормональной регуляции оказывает влияние на клеточном уровне на различные фенотипы, связанные с раком, включая пролиферацию, миграцию, инвазию [7]. Кроме того, в последнее время значительное внимание обращено на исследование механизмов гормональной регуляции иммунологических реакций – как врожденных, так и адаптивных, так как установлены половые различия в заболеваемости аутоиммунными, онкологическими, инфекционными заболеваниями [8].

Для изучения патогенетических механизмов развития и взаимовлияния сложных полиэтиологичных заболеваний используются экспериментальные модели [9, 10].

Цель исследования: изучение особенностей влияния СД как сопутствующего злокачественному росту заболевания на содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли разной гистоструктуры и ее перифокальной зоны у экспериментальных животных разного вида.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования проводили на 36 самках белых нелинейных крыс массой 180–220 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержавшихся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище, и на 28 самках мышей линии BALB/c Nude 8–9-недельного возраста с массой 21–22 г. Мыши были получены из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН г. Пущино, Россия. Мышей BALB/c Nude содержали в среде, свободной от специфических патогенов (SPF), в автоклавных клетках-микроизоляторах, снабженных стерилизованной стружкой из сосновой древесины, при постоянной (24 ч) температуре (22°C) и влажности (40–70%) с 12-часовым циклом свет/темнота. В течение всего эксперимента мышей кормили стерилизованным кормом и поили водой. Все манипуляции проводили в стерильных условиях на рабочей станции с ламинарным потоком. Работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протоколы экспериментальных исследований были одобрены Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г. № 21/99, от 26.02.2021 г. № 7/111.

Самок крыс разделили на 2 группы по 18 особей: контрольная группа – рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД, индуцированного однократной внутрибрюшинной инъекцией аллоксана в дозе 150 мг/кг веса. Самок мышей BALB/c Nude распределили по 7 животных в следующие группы: контрольная группа – рост перевивной карциномы Льюиса (LLC), основная группа – рост карциномы Льюиса на фоне СД, который воспроизводили путем однократной внутрибрюшинной инъекции аллоксана в дозе 350 мг/кг.

Животным основной группы после инъекции аллоксана в течение недели каждые 2 дня измеряли содержание глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови, в пределах 15–30 ммоль/л, свидетельствовало о развитии сахарного диабета. После этого животным перевивали соответствующую опухоль. Крысам (в основной группе спустя 1 неделю стойкой гипергликемии) подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток карциномы Герена в

физиологическом растворе в разведении 1:5. Мышам (в основной группе на 5-е сутки после введения аллоксана и стойкой гипергликемии) подкожно вводили по 0,5 мл опухолевой взвеси клеток LLC в физиологическом растворе, содержащей 0,5 млн опухолевых клеток. Замеры опухолевых узлов у всех животных проводили в 3 измерениях, по ним вычисляли объем опухоли по формуле $(R1+R2+R3)/2$. У части животных исследовали продолжительность жизни (20 крыс, 14 мышей), замеры опухолей проводили еженедельно вплоть до их гибели.

Животных декапитировали в предтерминальном состоянии: крыс на 10-е сутки после перевивки опухоли Герена, мышей на 19-е сутки после перевивки LLC. Опухоль и перифокальную зону забирали на льду и готовили 1%-ные цитозольные фракции на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Содержание гормонов и их рецепторов: эстрадиола (E2), тестостерона (T), прогестерона (P4), рецепторов эстрогенов (RE α , RE β), рецепторов прогестерона (RP4) и рецепторов андрогенов (RA) – определяли методом ИФА (Casabio, Китай).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. 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 $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применяли коррекцию уровня значимости (поправка Бонферрони, $p < 0,017$).

Результаты исследования и их обсуждение. Карцинома Герена в контрольной и основной группах визуализировалась в одинаковые сроки: у 30% животных каждой группы – через 3 дня, у 100% – через 5 дней после перевивки. Через 10 дней средний объем опухоли в основной группе оказался в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной, – $13,5 \pm 1,4$ и $20,4 \pm 2,5$ см³ соответственно. Средняя продолжительность жизни в основной группе была в 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной, – $15,8 \pm 1,2$ и $26,5 \pm 2,3$ суток соответственно. При этом в основной группе у 80% животных в предтерминальном состоянии при некропсии обнаружено метастатическое поражение яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины, что свидетельствует о генерализации злокачественного процесса карциномы Герена.

В отличие от крыс с карциномой Герена, у мышей с LLC, растущей на фоне СД, опухоль развивалась интенсивнее: средний объем опухоли был больше, чем в контрольной группе, в 3,6 раза на 8-е сутки (соответственно $0,36 \pm 0,02$ и $0,1 \pm 0,01$ см³), в 13,7 раза – на 11-е сутки (соответственно $4,1 \pm 0,1$ и $0,3 \pm 0,01$ см³), в 8,7 раза – на 15-е сутки (соответственно $7,8 \pm 0,2$ и $0,9 \pm 0,1$ см³) и в 3,4 раза – на 19-е сутки перед гибелью мышей (соответственно $10,3 \pm 0,4$ и $3,0 \pm 0,2$ см³) ($p < 0,05$). Наиболее активный рост опухоли наблюдался в период с 8-х

до 15-х суток после перевивки. Продолжительность жизни мышей с LLC на фоне СД была в 1,5 раза ($p<0,05$) короче, чем в контрольной группе, и составила 19–20 суток и 28–29 суток соответственно.

Изучение гормонального статуса ткани карциномы Герена и ее перифокальной зоны у крыс без диабета показало высокий уровень рецепторов гормонов в перифокальной зоне по сравнению с уровнем в ткани опухоли: андрогенов и прогестерона в среднем в 4,6 раза, эстрогенов RE α в 14,2 раза, RE β в 2,1 раза (табл. 1). При этом выявлены более низкие уровни эстрадиола и тестостерона – в среднем в 1,4 раза ($p<0,05$) – и значительно сниженный – в 16,7 раза – уровень прогестерона. У мышей Nude без диабета с LLC в ее перифокальной зоне выявлено аналогичное повышение содержания рецепторов гормонов: андрогенов в 7,6 раза, прогестерона в 11,2 раза, эстрогенов RE β и RE α в 2,7 и 4,7 раза соответственно (табл. 1). При этом увеличение уровня RA и RP4 было более выражено, чем в случае с карциномой Герена, уровня RE α – менее выражено, а уровня RE β – сопоставимо. В отличие от крыс с карциномой Герена, содержание гормонов в перифокальной зоне у мышей Nude с LLC было выше, чем в ткани опухоли: эстрадиола и прогестерона в среднем в 2,2 раза, тестостерона в 4,8 раза.

Таблица 1

Содержание половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	Самки крыс			
	Опухоль Герена	Перифокальная зона	Опухоль Герена	Перифокальная зона
E2 (пг/г тк)	6,8±0,51	4,6±0,52 ¹	16,1±1,28 ²	43,8±4,60 ^{1,2}
P4 (нг/г тк)	21,7±2,29	1,3±0,15 ¹	45,1±4,19 ²	3,9±0,41 ^{1,2}
T (нг/г тк)	0,8±0,07	0,6±0,05 ¹	0,8±0,06	1,3±0,12 ^{1,2}
REα (нг/г тк)	0,8±0,06	11,4±1,21 ¹	3,1±0,27 ²	11,1±1,20 ¹
REβ (нг/г тк)	2,7±0,28	5,8±0,60 ¹	3,2±0,41	5,7±0,59 ¹
RP4 (нг/г тк)	0,1±0,01	0,5±0,04 ¹	0,3±0,03 ²	0,6±0,07 ¹
RA (нг/г тк)	0,3±0,04	1,3±0,14 ¹	0,4±0,06	5,1±0,47 ^{1,2}
	Самки мышей nude			
	Опухоль LLC	Перифокальная зона	Опухоль LLC	Перифокальная зона
E2 (пг/г тк)	62,3±1,37	127,3±1,44 ¹	84,7±2,62 ²	55,5±1,46 ^{1,2}
P4 (нг/г тк)	1,5±0,06	3,7±0,06 ¹	5,0±0,38 ²	3,8±0,18
T (нг/г тк)	0,21±0,02	1,0±0,08 ¹	0,7±0,06 ²	0,2±0,01 ^{1,2}
REα (нг/г тк)	2,2±0,01	10,3±0,33 ¹	1,2±0,11 ²	6,6±0,31 ^{1,2}
REβ (нг/г тк)	4,6±0,05	12,3±0,4 ¹	2,9±0,25 ²	7,4±0,25 ^{1,2}
RP4 (нг/г тк)	0,33±0,02	3,7±0,08 ¹	0,21±0,01 ²	1,4±0,11 ^{1,2}
RA (нг/г тк)	0,33±0,008	2,5±0,06 ¹	0,3±0,01	1,4±0,10 ^{1,2}

Примечание: ¹ – статистически значимо по отношению к показателю в ткани опухоли; ² – статистически значимо по отношению к соответствующему показателю в контрольной группе ($p<0,05$, $p<0,017$).

Рост опухолей на фоне СД приводил к изменению содержания половых гормонов и их рецепторов как в ткани опухоли, так и в ее перифокальной зоне по сравнению с их уровнем в

соответствующих тканях животных контрольной группы: у крыс отмечено более высокое содержание эстрадиола, тестостерона, прогестерона в среднем в 2,4 раза как в ткани опухоли, так и в ее перифокальной зоне (за исключением эстрадиола в перифокальной зоне – выше в 9,5 раза). При этом содержание рецепторов RE α и RP4 было выше в опухоли, а в перифокальной зоне – только RA в среднем в 3,6 раза. У мышей nude в ткани LLC выявлено аналогичное увеличение уровня эстрадиола, прогестерона, тестостерона в среднем в 2,6 раза, однако в перифокальной зоне LLC был более низкий уровень эстрадиола и тестостерона – в 2,3 и в 5 раз соответственно, чем в соответствующих тканях мышей контрольной группы. При этом содержание гормональных рецепторов и в опухоли, и в перифокальной зоне LLC было ниже в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$), чем в соответствующих тканях мышей контрольной группы.

Направленность изменения содержания половых гормонов и их рецепторов в перифокальной зоне опухолей, растущих на фоне СД, имела свои особенности в разных моделях. Так, в обеих моделях сохранялось более высокое содержание гормональных рецепторов в перифокальной зоне опухолей, аналогично тому, что мы наблюдали в случае самостоятельного роста карциномы Герена и LLC. У крыс с карциномой Герена на фоне СД было выше, чем в ткани опухоли, содержание RE β и RP4 – в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$), RE α – в 3,6 раза, значительно выше RA – в 12,8 раза, в отличие от показателя в контрольной группе (табл. 1). У мышей Nude с LLC на фоне СД обнаружены более высокие уровни всех изучаемых рецепторов, причем разница для рецепторов эстрогенов RE α и RE β – в 5,5 и 2,6 раза соответственно – была сопоставима с величинами в контрольной группе, а для рецепторов RA и RP4 – в 4,7 и 6,7 раза соответственно – существенно ниже (табл. 1).

Содержание гормонов в перифокальной зоне опухоли в обеих моделях имело разнонаправленную динамику по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. У крыс с карциномой Герена в основной группе, в отличие от показателей в контроле, выявлено более высокое содержание в перифокальной зоне тестостерона и эстрадиола – в 1,6 ($p < 0,05$) и 2,7 раза соответственно, при этом уровень прогестерона, как и в контрольной группе, был ниже, чем в ткани опухоли, – в 11,6 раза. У мышей Nude в основной группе, в отличие от аналогичных показателей в контрольной группе, было более низкое содержание половых гормонов в перифокальной зоне по сравнению с уровнем в ткани опухоли: содержание эстрадиола в 1,5 раза ($p < 0,05$), тестостерона в 3,5 раза, а уровень прогестерона не отличался от величины в контрольной группе. В целом можно отметить, что развитие обеих опухолей у разных животных на фоне СД приводило к разнонаправленным изменениям уровня половых гормонов, но к однонаправленным изменениям уровня рецепторов в перифокальной зоне соответствующих опухолей.

Изменение соотношения содержания гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне представлено в таблице 2. У животных контрольной группы в перифокальной зоне карциномы Герена наиболее значительно было снижено соотношение эстрадиола и прогестерона к содержанию соответствующих рецепторов E2/RE α и P4/RP4 – в 21,2 и 83,5 раза соответственно, соотношение тестостерона к его рецептору и эстрадиола к рецептору RE β также было статистически значимо ниже, хотя и не столь значительно – в 5,4 и 3,1 раза соответственно. При этом соотношение двух форм рецепторов эстрогенов увеличивалось в 6,6 раза (табл. 2). В перифокальной зоне LLC наблюдалась аналогичная картина, хотя амплитуда изменения описываемых показателей была существенно меньше: наиболее значительным, как и в случае с карциномой Герена, было снижение соотношений P4/RP4 и E2/RE α – в 4,5 и 2,3 раза соответственно. При этом соотношение T/RA снизилось в 1,6 раза ($p<0,05$), а RE α /RE β увеличилось в 1,8 раза ($p<0,05$). В отличие от показателя при карциноме Герена, соотношение E2/RE β не отличалось от уровня в ткани LLC (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение содержания половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли и ее перифокальной зоне

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	Самки крыс			
	Опухоль Герена	Перифокальная зона	Опухоль Герена	Перифокальная зона
RE α / RE β	0,3 \pm 0,03	1,97 \pm 0,18 ¹	0,97 \pm 0,08 ²	1,95 \pm 0,17 ¹
E2/RE α	8,5 \pm 0,75	0,4 \pm 0,03 ¹	5,2 \pm 0,45 ²	3,9 \pm 0,35 ²
E2/RE β	2,5 \pm 0,21	0,8 \pm 0,07 ¹	5,0 \pm 0,47 ²	7,7 \pm 0,75 ^{1,2}
P4/RP4	217,0 \pm 19,92	2,6 \pm 0,25 ¹	150,0 \pm 12,88 ²	6,5 \pm 0,54 ^{1,2}
T/RA	2,7 \pm 0,26	0,5 \pm 0,05 ¹	2,0 \pm 0,19	0,25 \pm 0,02 ^{1,2}
	Самки мышей nude			
	Опухоль LLC	Перифокальная зона	Опухоль LLC	Перифокальна я зона
RE α / RE β	0,48 \pm 0,03	0,84 \pm 0,08 ¹	0,41 \pm 0,02	0,89 \pm 0,07 ¹
E2/RE α	28,3 \pm 1,81	12,4 \pm 0,72 ¹	70,6 \pm 6,0 ²	8,4 \pm 0,51 ¹
E2/RE β	13,5 \pm 0,88	10,3 \pm 0,91	29,2 \pm 1,92 ²	7,5 \pm 0,38 ¹
P4/RP4	4,5 \pm 0,30	1,0 \pm 0,08 ¹	23,8 \pm 1,60 ²	2,7 \pm 0,10 ^{1,2}
T/RA	0,64 \pm 0,04	0,4 \pm 0,02 ¹	2,3 \pm 0,20 ²	0,14 \pm 0,01 ^{1,2}

Примечание: ¹ – статистически значимо по отношению к показателю в ткани опухоли; ² – статистически значимо по отношению к соответствующему показателю в контрольной группе ($p<0,05$, $p<0,017$).

На фоне СД в перифокальной зоне карциномы Герена соотношение прогестерона и тестостерона к своим рецепторам – P4/RP4 и T/RA – было ниже, чем в ткани опухоли, в 23,1 и 8,0 раза соответственно, аналогично показателям в контрольной группе (табл. 2). В отличие от них соотношение эстрадиола к рецепторам RE α не отличалось, а к рецепторам RE β было выше в 1,5 раза ($p<0,05$), чем в ткани опухоли, как и соотношение RE α /RE β – в 2,0 раза выше. В перифокальной зоне LLC обнаружено изменение соотношения гормонов к соответствующим

рецепторам, аналогичное наблюдаемым у мышей Nude контрольной группы: более высокое соотношение $RE\alpha/RE\beta$ – 2,2 раза и более низкие соотношения $E2/RE\beta$ в 3,9 раза, $E2/RE\alpha$ и $P4/PP4$ в среднем в 8,6 раза и особенно T/RA – в 16,4 раза.

Увеличение риска развития злокачественных новообразований на фоне СД и худший прогноз обуславливают важность изучения механизмов, опосредующих влияние измененного метаболизма глюкозы на процессы роста и метастазирования злокачественных опухолей [11, 12]. Однако наличие исследований, не подтверждающих прямую связь между СД и развитием злокачественных новообразований, свидетельствует о сложном характере взаимосвязи между этими патологиями [13]. Вероятно, объяснением этого может быть контекстно-зависимая регуляция многих клеточных процессов, связанных с онкогенезом и с развитием СД.

В связи с этим большое значение имеет изучение экспериментальных моделей сочетанного течения онкологической и эндокринной патологии. В нашем исследовании установлено, что развитие опухолей схожего происхождения и гистоструктуры на фоне СД приводит к сопоставимому сокращению продолжительности жизни независимо от вида животного и особенностей функционирования иммунной системы. При этом на фоне СД рост опухоли значительно ускорился у мышей с первичным иммунодефицитом, в отличие от роста у крыс с полноценной иммунной системой, у которых на фоне СД опухоль росла медленнее, чем у крыс без диабета. Однако при этом выявлено множественное метастатическое поражение яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины, т.е. диссеминация опухоли. Таким образом, можно предположить, что влияние СД на опухоли сходной гистологической структуры (карцинома), но различающиеся происхождением (эпителий матки, легочной эпителий) и развивающиеся в различном физиологическом контексте (в частности, полноценная иммунная система или иммунодефицит), имеет некоторые особенности, которые могут быть обусловлены гормонально-метаболическим контекстом прежде всего самих опухолей.

Анализ полученных в исследовании данных показал, что у животных в предтерминальном состоянии ткань опухоли и ее перифокальной зоны характеризовалась различным содержанием половых гормонов и их рецепторов (различным гормональным статусом). При самостоятельном росте карциномы Герена у крыс были более высокие содержание всех гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в ткани опухоли и более высокие содержание их рецепторов в перифокальной зоне, что свидетельствует о большей гормональной активности ткани опухоли и более высокой гормональной чувствительности ткани, окружающей опухоль. В отличие от этого у мышей Nude с самостоятельным ростом LLC содержание и гормонов, и их рецепторов было выше в перифокальной зоне по сравнению с тканью опухоли. При этом в целом LLC обладала значительно более высоким соотношением

содержания эстрадиола к его рецепторам и в ткани опухоли, и в перифокальной зоне, а карцинома Герена – более высоким соотношением содержания тестостерона и особенно прогестерона к соответствующим рецепторам преимущественно в ткани опухоли.

На фоне СД в ткани обеих опухолей выявлено более высокое содержание эстрадиола и прогестерона, а в случае LLC – и более высокий уровень тестостерона, чем при самостоятельном росте опухолей. Однако в перифокальной зоне изменение было разнонаправленным: для карциномы Герена – более высокий уровень всех гормонов, для LLC – более низкий для эстрадиола и тестостерона, чем при самостоятельном росте. По-разному изменялось содержание гормональных рецепторов в опухоли и перифокальной зоне изучаемых опухолей. Обращает на себя внимание более высокое содержание только рецептора эстрадиола RE α и рецептора прогестерона в ткани карциномы Герена, а в ее перифокальной зоне – рецепторов андрогенов, что свидетельствует об увеличении чувствительности ткани опухоли и перифокальной зоны к разным гормонам в условиях аномального метаболизма глюкозы. В отличие от этого, у мышей с LLC на фоне СД содержание рецепторов было более низким, чем при самостоятельном росте, и в опухоли, и в перифокальной зоне, т.е. ткань LLC, как и карцинома Герена, характеризовалась более высоким содержанием гормонов, но при этом более низким содержанием их рецепторов, а ее перифокальная зона имела более низкое содержание и гормонов, и рецепторов, что свидетельствует о снижении чувствительности к изученным гормонам при росте LLC в условиях СД. В целом при развитии LLC на фоне СД сохраняется более низкое соотношение уровня гормонов к рецепторам в перифокальной зоне опухоли, характерное и для самостоятельного роста опухоли, что свидетельствует о большей чувствительности перифокальной зоны LLC к гормональным сигналам по сравнению с тканью опухоли.

К настоящему времени стала очевидной важная роль половых стероидных гормонов и их рецепторов и в нормальной, и в патологической физиологии не только органов репродуктивной системы (матки, яичников, молочных желез, семенников), но и органов других систем, в частности легких [14]. Рецепторы андрогенов были обнаружены в нормальных клетках легких млекопитающих и в клетках различных опухолей легких, включая аденокарциному, мелкоклеточный и плоскоклеточный рак, обозначая легкое как ткань-мишень для андрогенов, и значимость их рецепторов для биологии рака легких, опосредуя регуляцию активации генов транспорта кислорода, биосинтеза гема, подавления генов репарации ДНК, регуляцию апоптоза и иное, таким путем модулируя онкогенез и метастазирование [15]. Выявление рецепторов андрогенов на иммунных клетках в легких свидетельствует о возможности модуляции андрогенами общих воспалительных реакций в легких [16]. Сообщается также об экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в

эпителиальных (бронхиальных, альвеолярных) и гладкомышечных клетках дыхательных путей и ферментов синтеза половых стероидов в паренхиме легких, что может быть связано с развитием многих хронических респираторных заболеваний, в том числе рака легких [17]. Как показали исследования, основным подтипом рецепторов эстрогенов, экспрессируемым в легких, является RE β [18]. Значимость этого рецептора для легких подтверждается тем, что функция легких у мышей с нокаутом ER β была ниже, чем у мышей дикого типа и с нокаутом ER α [19]. В исследовании H. Tang и соавт. установлено активирующее экспрессию IGF-1R влияние эстрогенов через ER β , что усиливает пролиферацию клеток и способствует развитию аденокарциномы легких мышей [20]. В работе S. Fan и соавт. было показано, что активация RE β усиливала метастатическую агрессивность двух клеточных линий рака легких (A549 и H1793), приводя к образованию метастазов у мышей, в то время как нокдаун RE β значительно подавлял миграцию, инвазию и образование опухолевых узелков в легких [21]. При этом было установлено, что эстрогены оказывают пролиферативные эффекты через взаимодействие с EGFR, FGFR, путями cAMP, MAPK, AKT, стимулируя экспрессию c-мус и циклина D, а также активируют метастазирование рака легкого посредством увеличения экспрессии металлопротеиназы 2 и активности p38MAPK и AKT [18, 21, 22]. Обращает на себя внимание снижение уровня RE β в опухоли LLC и ее перифокальной зоне, выявленное в нашем исследовании при отсутствии метастазирования.

Глюкоза является важнейшим субстратом для опухолевых клеток – не вызывает сомнений активирующее влияние высокого уровня глюкозы на различные клеточные программы, в частности на пролиферацию клеток рака легкого и рака эндометрия, их выживание, способность к эпителиально-мезенхимальному переходу, способствующее формированию агрессивного фенотипа [23–25]. Перенос глюкозы через плазматическую мембрану осуществляется специальными глюкозными транспортерами, которые находятся под гормональным контролем: установлено участие половых стероидных гормонов и их рецепторов в поддержании гликемического гомеостаза [26]. В исследованиях на нескольких линиях клеток рака эндометрия *in vitro* и *in vivo* было показано, что в условиях высокого уровня глюкозы и ее транспортера GLUT4, а также рецепторов эстрогенов активировалась экспрессия генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом, которая усиливала миграцию и инвазию клеток рака эндометрия [27, 28]. При этом установлено, что эффекты эстрадиола, опосредованные RE β , нарушают гликемический гомеостаз – RE β подавляет экспрессию GLUT4, в то время как RE α стимулирует ее и транслокацию этого транспортера на плазматическую мембрану, поэтому дисбаланс соотношения RE α /RE β может иметь значимые последствия для метаболизма глюкозы в опухоли [26]. Приведенные в обзоре R. Mal и соавт. сведения о роли RE β в различных типах опухолей весьма противоречивы, в частности

представлены данные, предполагающие как проонкогенную, так и онкосупрессорную роль RE β при раке легкого в зависимости от экспериментального контекста [29]. При этом в работе О. Treesk и соавт. четко подтверждается роль RE β в качестве супрессора пролиферации клеток рака эндометрия [30]. Это подтверждает предположение о контекстно-зависимом функционировании рецепторов эстрогенов, а возможно, и других рецепторов, поскольку уже известен ряд молекулярных механизмов, объясняющих различные роли RE α и RE β различиями в сродстве к лигандам, в трансактивации, во взаимодействии с корегуляторными белковыми комплексами, возможную гетеродимеризацию рецепторов, а также вариантами сплайсинга изоформ R; все это может быть значимо для модулирования клеточного ответа [31].

Заключение. Результаты проведенных экспериментов подчеркивают значимую роль коморбидной патологии СД, которая стала фактором не только активации роста опухоли, но и усиления метастазирования, способствуя формированию агрессивного фенотипа опухоли и приводя к снижению продолжительности жизни животных. У самок крыс карцинома Герена, растущая на фоне СД, была меньшего объема, но обладала значительным метастатическим потенциалом. На фоне диссеминации содержание эстрогенов и прогестерона и их рецепторов в ткани опухоли превышало показатели в опухоли животных контрольной группы. У самок мышей линии BALB/c Nude карцинома легких Льюиса, растущая на фоне СД, напротив, содержала более высокую концентрацию половых гормонов, но более низкий уровень их рецепторов, обладая значительно большим, чем в контрольной группе, объемом, при этом метастазы не были выявлены. Изучение опухолей сходной гистоструктуры, но различного происхождения (эпителий матки, легочной эпителий), развивающихся в различном физиологическом контексте, помогло оценить особенности влияния СД, сопутствующего злокачественному росту, на изменение гормонального статуса опухолевой ткани и ее перифокальной зоны, который участвует в молекулярной связи между СД и прогрессированием опухоли.

Список литературы

1. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012. vol. 380. P. 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
2. Arreskov A.B., Olsen M.Å., Pouplier S.S., Siersma V., Andersen C.L., Friis S., de Fine Olivarius N. The impact of cancer on diabetes outcomes. *BMC Endocr Disord*. 2019. vol. 19. N 1. P. 60. DOI: 10.1186/s12902-019-0377-0.

3. Ballotari P., Vicentini M., Manicardi V., Gallo M., Ranieri S. C., Greci M., Rossi P.G. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. *BMC Cancer*. 2017. N 17. P. 703. DOI: 10.1186/s12885-017-3696-4.
4. Cignarelli A., Genchi V.A., Caruso I., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. vol. 143. P. 378-388. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.002.
5. Supabphol S., Seubwai W., Wongkham S., Saengboonmee C. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2021. vol. 99. N 9. P. 1175-1193. DOI: 10.1007/s00109-021-02096-w.
6. Wang M., Yang Y., Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020. vol. 11. N 6. P. 227-238. DOI: 10.4239/wjd.v11.i6.227.
7. Yen P.M. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease. *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. vol. 29. N 4. P. 517-528. DOI: 10.1016/j.beem.2015.07.005.
8. Klein S., Flanagan K. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016. vol. 16. P. 626–638. DOI: 10.1038/nri.2016.90.
9. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте // Южно-Российский онкологический журнал. 2021. Т. 2. № 3. С. 13-22. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-2.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н. Каплиева И.В., Трипитаки Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 1. С. 20-23.
11. Wang X., Ding S. The biological and pharmacological connections between diabetes and various types of cancer. *Pathol Res Pract*. 2021. vol. 227. P. 153641. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153641.
12. Zhang H., Kong W., Han C., Liu T., Li J., Song D. Correlation of Metabolic Factors with Endometrial Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Development and Assessment of a New Predictive Nomogram. *Cancer Manag Res*. 2021. no. 13. P. 7937-7949. DOI: 10.2147/CMAR.S335924.
13. Rentsch C.T., Farmer R.E., Eastwood S.V., Mathur R., Garfield V., Farmaki A.-E., Bhaskaran K., Chaturvedi N., Smeeth L. Risk of 16 cancers across the full glycemic spectrum: a population-

based cohort study using the UK Biobank. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020. no. 8. e001600. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001600.

14. Zeng H., Yang Z., Li J., Wen Y., Wu Z., Zheng Y., Yu Y., Xu Y., Gao S., Tan F., Li N., Xue Q., He J. Associations between female lung cancer risk and sex steroid hormones: a systematic review and meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence on endogenous and exogenous sex steroid hormones. *BMC Cancer*. 2021. vol. 21. P. 690. DOI: 10.1186/s12885-021-08437-9.

15. Chang C., Lee S., Yeh S., Chang T.M. Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene*. 2014. vol. 33. P. 3225–3234. DOI: 10.1038/onc.2013.274.

16. Becerra-Diaz M., Song M., Heller N. Androgen and Androgen Receptors as Regulators of Monocyte and Macrophage Biology in the Healthy and Diseased Lung. *Front. Immunol*. 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01698.

17. Cheng T.D., Darke A.K., Redman M.W., Zirpoli G.R., Davis W., Payne Ondracek R. et al. Smoking, sex, and non-small cell lung cancer: steroid hormone receptors in tumor tissue (S0424). *J. Natl Cancer Inst*. 2018. vol. 110. N 7. P. 734–42. DOI: 10.1093/jnci/djx260.

18. Siegfried J.M., Stabile L.P. Estrongenetic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol*. 2014. vol. 41. P. 5–16.

19. Kalidhindi R.S.R., Ambhore N.S., Bhallamudi S., Loganathan J., Sathish V. Role of Estrogen Receptors α and β in a Murine Model of Asthma: Exacerbated Airway Hyperresponsiveness and Remodeling in ER β Knockout Mice. *Front Pharmacol*. 2020. N 10. P. 1499. DOI: 10.3389/fphar.2019.01499.

20. Tang H., Liao Y., Chen G., Xu L., Zhang C., Ju S., Zhou S. Estrogen upregulates the IGF-1 signaling pathway in lung cancer through estrogen receptor- β . *Med Oncol*. 2012. vol. 29. P. 2640–2648.

21. Fan S., Liao Y., Liu C., Huang Q., Liang H., Ai B., Fu S., Zhou S. Estrogen promotes tumor metastasis via estrogen receptor beta-mediated regulation of matrix-metalloproteinase-2 in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017. N 8. P. 56443-56459. DOI: 10.18632/oncotarget.16992.

22. Siegfried J.M., Farooqui M., Rothenberger N.J., Dacic S., Stabile L.P. Interaction between the estrogen receptor and fibroblast growth factor receptor pathways in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017. N 8. P. 24063–24076. DOI: 10.18632/oncotarget.16030.

23. Liao Y.-F., Yin S., Chen Z.-Q., Li F., Zhao B. High glucose promotes tumor cell proliferation and migration in lung adenocarcinoma via the RAGE-NOXs pathway. *Mol Med Rep*. 2018. vol. 17. N 6. P. 8536-8541. DOI: 10.3892/mmr.2018.8914.

24. Ding C.Z., Guo X.F., Wang G.L., Wang H.T., Xu G.H., Liu Y.Y., Wu Z.J., Chen Y.H., Wang J., Wang W.G. High glucose contributes to the proliferation and migration of non-small-cell lung

cancer cells via GAS5-TRIB3 axis. *Biosci Rep*. 2018. vol. 38. N 2. BSR20171014. DOI: 10.1042/BSR20171014.

25. Han J., Zhang L., Guo H., Wysham W.Z., Roque D.R., Willson A.K., Sheng X., Zhou C., Bae-Jump V.L. Glucose promotes cell proliferation, glucose uptake and invasion in endometrial cancer cells via AMPK/mTOR/S6 and MAPK signaling. *Gynecol Oncol*. 2015. vol. 138. N 3. P. 668-675. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.036.

26. Gregorio K.C.R., Laurindo C.P., Machado U.F. Estrogen and Glycemic Homeostasis: The Fundamental Role of Nuclear Estrogen Receptors ESR1/ESR2 in Glucose Transporter GLUT4 Regulation. *Cells*. 2021. vol. 10. N 1. P. 99. DOI: 10.3390/cells10010099.

27. Gu C.-J., Feng Xie, Bing Zhang, Hui-Li Yang, Jiao Cheng, Yin-Yan He, Xiao-Yong Zhu, Da-Jin Li, Ming-Qing Li. High Glucose Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition of Uterus Endometrial Cancer Cells by Increasing ER/GLUT4-Mediated VEGF Secretion. *Cell Physiol Biochem*. 2018. vol. 50. N 2. P. 706-720. DOI: 10.1159/000494237.

28. Guo J., Ye F., Jiang X., Guo H., Xie W., Zhang Y., Sheng X. Drp1 mediates high glucose-induced mitochondrial dysfunction and epithelial-mesenchymal transition in endometrial cancer cells. *Exp Cell Res*. 2020. vol. 389. N 1. P. 111880.

29. Mal R., Magner A., David J., Datta J., Vallabhaneni M., Kassem M., Manouchehri J., Willingham D., Stover J., Vandeusen S., Sardesai N., Williams R., Wesolowski M., Lustberg R.K., Ganju N., Ramaswamy B., Cherian M.A. Estrogen Receptor Beta (ER β): A Ligand Activated Tumor Suppressor. *Front. Oncol*. 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.587386.

30. Treeck O., Diepolder E., Skrzypczak M., Schüler-Toprak S., Ortmann O. Knockdown of estrogen receptor β increases proliferation and affects the transcriptome of endometrial adenocarcinoma cells. *BMC Cancer*. 2019. vol. 19. N 1. P. 745. DOI: 10.1186/s12885-019-5928-2.

31. Yasar P., G. Ayaz, S.D. User, G. Güpür, M. Muyan. Molecular mechanism of estrogen–estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2017. vol. 16. N 1. P. 4-20. DOI: 10.1002/rmb2.12006.