

СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ IGF ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ ТРИЙОДИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Каплиева Ирина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава
России,
14-я линия, д. 63, Ростов-на-Дону, Россия,
344037.
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.09.2020
и принята к печати 25.11.2020.

Резюме

Актуальность. Система инсулиноподобных факторов роста (IGF) участвует в канцерогенезе. **Цель.** Изучить динамику компонентов системы IGF в легком крыс на фоне антиканцерогенного действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина). **Материалы и методы.** Основные группы: самцы (n = 27) и самки (n = 27) белых беспородных крыс с перевитой в подключичную вену, но не выросшей в легких, саркомой 45 (с45) (2×10^6 клеток) вследствие введения Стелланина (внутрижелудочно, 0,4 мг/кг, 1 раз в день, по схеме: 5 дней введение, 2 дня перерыв). Контроль: самцы (n = 14) и самки (n = 14) без лечения с ростом с45 в легких. В 10 % гомогенатах легких, изъятых на 4–8 неделях, методом иммуноферментного анализа определяли IGF-I-II и IGFBP1-3. **Результаты.** Развитие с45 в легком сопровождалось ростом IGF-I: у самцов — в 2,4–3,0 раза, у самок — в 4,3 раза, и разнонаправленной динамикой IGF-II: у самцов — увеличением (в 4,6 раза), у самок — снижением (в 4,3 раза) на фоне уменьшения концентрации IGFBP. Под влиянием Стелланина уровень IGF-I в легком у всех крыс увеличивался в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$) на фоне нормализации IGF-II у самцов и увеличения в 1,6 раза ($p < 0,05$) уровня IGF-II у самок в сочетании с большей, чем в контроле, концентрацией IGFBP. **Заключение.** В основе профилактического антиканцерогенного действия Стелланина лежит стабилизация системы IGF, грубо измененная при развитии злокачественного процесса в легком.

Ключевые слова: канцерогенез, крысы, неоплазма легкого, органический йод, Стелланин, IGF, IGFBP.

Для цитирования: Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. Содержание компонентов системы IGF при злокачественном поражении легких и профилактическом действии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в эксперименте. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 73-81. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-73-81

LEVELS OF THE IGF SYSTEM COMPONENTS IN MALIGNANT LESIONS OF THE LUNGS WITH PREVENTIVE EFFECT OF 1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIUM TRIIODIDE IN THE EXPERIMENT

Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K.

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Kaplieva Irina V.

National Medical Research Centre of

Oncology

14 line, 63, Rostov-on-Don, Russia, 344037

E-mail: kaplirina@yandex.ru

Received 02 September 2020; accepted

25 November 2020.

Abstract

Background. The system of insulin-like growth factors (IGF) is involved in carcinogenesis. **Objective.** Studying the dynamics of the IGF system components in the lungs of rats with antitumor effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide (Stellandin). **Design and methods.** The main group included male ($n = 27$) and female ($n = 27$) white outbred rats with sarcoma 45 (s45) inoculated into the subclavian vein but not developed in the lungs (2×10^6 cells) due to Stellandin administration (intragastrically, 0.4 mg/kg once a day according to the regimen: administration for 5 days with a 2-day interval). Control group included males ($n = 14$) and females ($n = 14$) with s45 growing in the lungs without treatment. Levels of IGFI-II and IGFBP1-3 were measured by ELISA in 10 % lung homogenates obtained at weeks 4–8. **Results.** The s45 development in the lung was accompanied by the IGF-I increase by 2.4–3.0 times in males and by 4.3 times in females, and the opposite IGF-II dynamics: an increase in males (by 4.6 times) and decrease in females (by 4.3 times), together with the IGFBP decline. Stellandin upregulated IGF-I levels in the lungs of all rats on average by 1.3 times ($p < 0.05$) and normalized IGF-II in males, while increasing it in females by 1.6 times ($p < 0.05$), together with higher (compared to controls) IGFBP levels. **Conclusion.** Preventive anticancer effect of Stellandin is based on the stabilization of the IGF system grossly altered during the malignant process development in the lung.

Key words: carcinogenesis, IGF, IGFBP, lung tumor, organic iodine, rats, Stellandin.

For citation: Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK. Levels of the IGF system components in malignant lesions of the lungs with preventive effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide in the experiment. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 73-81. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-73-81

Список сокращений: ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход, с45 — саркома 45, IGF — инсулиноподобные факторы роста, IGFBP — белки-переносчики IGF.

Введение

Инсулиноподобные факторы роста (IGF) — секретируемые белковые гормоны, которые являются ключевыми модуляторами ряда физиологических процессов в организме и участвуют в различных патофизиологических событиях [1]. Хотя система IGF не является ни генотоксичной, ни трансформи-

рующей, ее активация способствует пролиферации и выживанию неопластических клеток. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет решающую роль в миграции и инвазивности неоплазм [2]. Предполагают, что IGF-I способен индуцировать ЭМП при раке [3]. Вся система IGF представлена двумя лигандами: IGF-I и IGF-II; двумя рецепторами клеточной поверхности: IGF-IR и IGF-IIR; несколькими белками с высокой аффинностью связывания IGF: IGFBP 1–6 и протеазами [4, 5].

Как правило, IGFBP регулируют биодоступность обоих IGF, управляя их высвобождением, транспор-

том и деградацией, а IGFBP3 несет 75 % циркулирующих гормонов. IGF имеют общую гомологию последовательностей с инсулином [6] и в основном продуцируются печенью [7]. Также внепеченочные органы секретируют эти факторы роста, тем самым обеспечивая эндокринную и паракринную/аутокринную передачу сигналов. На физиологическом уровне секреция IGF-I в печени зависит от действия гормона роста — GH [8], а уровни циркулирующего IGF-I связаны с анаболическими функциями и процессами, способствующими росту, поскольку ось GH/IGF регулирует развитие и дифференцировку нескольких типов тканей. Свойство IGFBP ограничивать количество свободного IGF-I в крови частично объясняет молекулярные механизмы, лежащие в основе профилактики рака [9]. В отличие от IGF-I, IGF-II контролируется эпигенетически регулируемым геном, который в основном участвует в развитии плода [6] и экспрессируется обоими аллелями только в ранних опухолевых клетках, что позволяет предположить, что IGF-II играет решающую роль в онкогенезе.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики компонентов системы IGF в легком крыс на фоне антиканцерогенного действия 1,3-дизтилбензимидазолия трийодида (Стелланина).

Материалы и методы

В экспериментальное исследование включено 92 белых беспородных половозрелых крыс обоего пола массой 180–220 грамм. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к еде и воде. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики». Крысы были разделены на 6 групп: 1 и 2 группы составили интактные самцы и самки (по 5 особей); 3 и 4 группы — контроль 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких (по 14 особей); 5 и 6 группы — основные группы 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких и применением препарата Стелланин (по 27 особей). В первый день эксперимента крысам контрольных и основных групп внутривенно в подключичную вену была введена взвесь опухолевых клеток саркомы 45 (с45) в количестве 2×10^6 в физиологическом растворе, объем 0,5 мл [10]. Лечение Стелланином в основных группах начинали

сразу после перевивки путем внутрижелудочного введения в разовой дозе 0,4 мг/кг и объеме 0,5 мл. Препарат применяли в течение всего эксперимента по прерывистой схеме: 5 дней — введение препарата, 2 дня — перерыв. Крысам контрольных групп с 1 дня внутрижелудочно вводили воду в том же объеме и по той же схеме, как и Стелланин.

Через 4, 5 и 8 (только основные группы) недель после перевивки животных декапитировали. Выбранные сроки исследования обусловлены особенностями течения злокачественного процесса в легких у крыс из контрольных групп. Так, начальные этапы — через 1–2 недели после перевивки — были исключены из исследования в связи с обилием геморрагических очагов в легких, а также с развитием глубоких структурно-метаболических нарушений их аэрогематического барьера и сурфактантной системы, что стимулировало процессы гипоксии в пульмональной ткани [11]. Известно, что гипоксия оказывает заметное влияние на факторы роста [12]. Сроки через 4 и 5 недель после перевивки были выбраны, поскольку через 3–4 недели в легких крыс из контрольных групп на фоне уменьшения площади и выраженности пульмональных геморрагий начинали визуализироваться опухолевые узелки, их диаметр составил 2–3 мм; через 5–6 недель крысы погибали вследствие прогрессирования злокачественного процесса. В основных группах пало в среднем треть животных, при этом у павших самцов легкие были обычного вида, тогда как у павших самок в легких развивался неопластический процесс, выраженность которого была такой же, как и в контроле; продолжительность жизни всех павших крыс на фоне приема Стелланина не отличалась от продолжительности жизни контрольных животных. Продолжительность жизни большей части выживших после введения Стелланина крыс из основных групп была сопоставима с интактными животными, через 1,5 месяца после прекращения введения препарата при некропии у них отсутствовали признаки злокачественного повреждения легких [13]. В связи с вышесказанным для крыс из основных групп был введен дополнительный срок исследования — через 8 недель после перевивки.

Легкие выделяли на льду. Из ткани получали 10 % цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1 % БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем методом иммуноферментного анализа определяли уровень: IGF-I, IGF-II, IGFBP1, IGFBP2 и IGFBP3 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica

10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро–Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, — критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты

Найдено, что у самцов контрольной группы через 4 недели опухолевого роста в ткани легкого увеличивалось содержание IGF-I в 2,4 раза и IGF-II в 4,6 раза; через 5 недель количество IGF-I еще больше возрастало и становилось значительнее и по сравнению с предыдущим сроком наблюдения — в 1,3 раза ($p < 0,05$), и по сравнению с показателями интактных животных — в 3,0 раза, при этом уровень IGF-II оставался по-прежнему высоким (табл. 1). У самцов основной группы, с подавлением злокачественного процесса под влиянием Стелланина, содержание IGF-I в ткани легкого через 4 и 5 недель после перевивки было повышено в 1,3 раза ($p < 0,05$), через 8 недель — не отличалось от интактных значений. Пульмональная концентрация IGF-II на протяжении всего эксперимента не изменялась (табл. 1).

Известно, что ось инсулиноподобных факторов роста включает в себя в том числе и белки с высокой аффинностью связывания IGF. Установлено, что у самцов через 4 недели опухолевого развития

(контрольная группа) уровень IGFBP1 не имел значимых отличий от интактных показателей, а концентрации IGFBP2 и IGFBP3 были снижены в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно; через 5 недель количество белков-переносчиков уменьшалось по сравнению с предыдущим сроком исследования: IGFBP1 — в 2,1 раза, IGFBP2 — в 2,5 раза и IGFBP3 — в 1,4 раза ($p < 0,05$), и становилось меньше, чем у интактных крыс в 1,8 раза ($p < 0,05$), в 3,9 раза и в 2,0 раза соответственно (табл. 1). Торможение канцерогенеза под влиянием Стелланина у самцов основной группы через 4 недели после перевивки с45 сочеталось с интактным уровнем исследуемых белков-переносчиков в ткани легкого; через 5 недель лечения — двукратно увеличивалось, по сравнению с предыдущим периодом, количество IGFBP1, через 8 недель на фоне сохранения высокой концентрации IGFBP1 и интактного уровня IGFBP2 в 1,5 раза ($p < 0,05$), относительно 5 недель и интактных значений, возрастало содержание IGFBP3 (табл. 1).

Нарушение регуляции системы IGF выявлено при различных заболеваниях человека, таких как рак, диабет, хронические воспалительные заболевания. В частности, были исследованы IGF/IGF-IR-зависимые и независимые действия IGFBP, и было признано их участие в инициации и прогрессировании различных видов рака [14]. Известно также, что белки-переносчики могут ослаблять пролиферативное действие IGF.

Мы изучили соотношение IGF-I и IGF-II с белками переносчиками (табл. 2). Установлено, что в тка-

Таблица 1. Содержание компонентов системы IGF (нг/г тк) в ткани легкого самцов при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида

Компоненты системы IGF	Интактные	с45 в/в		с45 в/в + проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I	146,5 $\pm$ 19,8	346,5 ¹ $\pm$ 35,1	434,0 ^{1,2} $\pm$ 42,5	195,2 ^{1,3} $\pm$ 8,3	192,2 ^{1,3} $\pm$ 17,4	140,4 ² $\pm$ 26,9
IGF-II	5,5 $\pm$ 0,7	25,3 ¹ $\pm$ 2,3	25,6 ¹ $\pm$ 2,6	4,9 ³ $\pm$ 0,6	5,7 ³ $\pm$ 0,6	5,8 $\pm$ 1,0
IGFBP1	6,2 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,9	3,4 ^{1,2} $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,6	11,5 ^{1,2,3} $\pm$ 1,4	14,8 ¹ $\pm$ 1,9
IGFBP2	18,5 $\pm$ 1,6	11,6 ¹ $\pm$ 1,3	4,7 ^{1,2} $\pm$ 0,5	17,7 ³ $\pm$ 1,8	20,6 ³ $\pm$ 2,4	16,5 $\pm$ 1,6
IGFBP3	2,2 $\pm$ 0,3	1,5 ¹ $\pm$ 0,12	1,1 ^{1,2} $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,2	2,1 ³ $\pm$ 0,2	3,2 ^{1,2} $\pm$ 0,3

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самцов; ² — от показателей в предыдущий период; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения.

Таблица 2. Соотношение компонентов системы IGF в ткани легкого самцов при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида

Коэффициенты соотношения	Интактные	с45 в/в		с45 в/в+проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I/IGFBP1	23,6 ± 3,8	42,8 ¹ ± 5,1	127,6 ^{1,2} ± 11,4	34,2 ¹ ± 3,6	16,7 ^{1,2,3} ± 1,8	9,5 ^{1,2} ± 0,9
IGF-II/IGFBP1	0,9 ± 0,07	3,1 ¹ ± 0,2	7,5 ^{1,2} ± 0,6	0,9 ³ ± 0,08	0,5 ^{1,2,3} ± 0,06	0,4 ¹ ± 0,05
IGF-I/IGFBP2	7,9 ± 0,8	29,9 ¹ ± 3,2	92,3 ^{1,2} ± 9,6	11,0 ^{1,3} ± 1,2	9,3 ³ ± 1,0	8,5 ± 0,7
IGF-II/IGFBP2	0,3 ± 0,028	2,2 ¹ ± 0,3	5,4 ^{1,2} ± 0,6	0,3 ³ ± 0,031	0,3 ³ ± 0,033	0,35 ± 0,04
IGF-I/IGFBP3	66,6 ± 7,4	231,0 ¹ ± 22,4	394,5 ^{1,2} ± 41,3	102,6 ^{1,3} ± 11,5	91,4 ^{1,3} ± 8,9	43,8 ^{1,2} ± 5,1
IGF-II/IGFBP3	2,5 ± 0,3	16,9 ¹ ± 1,5	23,3 ^{1,2} ± 2,4	2,6 ³ ± 0,3	2,7 ³ ± 0,31	1,8 ± 0,2

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самцов; ² — от показателей в предыдущий период исследования; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения.

Таблица 3. Содержание компонентов системы IGF (нг/г тк) в ткани легкого самок при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида

Компоненты системы IGF	Интактные	с45 в/в		с45 в/в + проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I	27,3 ^c ± 2,8	116,5 ^{1,c} ± 15,1	118,4 ^{1,c} ± 14,9	38,2 ^{1,3,c} ± 3,3	36,1 ^{1,3,c} ± 2,2	39,8 ^{1,2,c} ± 6,1
IGF-II	14,1 ^c ± 0,7	3,3 ^{1,c} ± 0,3	2,6 ^{1,c} ± 0,4	23,1 ^{1,3,c} ± 2,1	23,7 ^{1,3,c} ± 2,6	20,0 ^{1,c} ± 1,8
IGFBP1	24,5 ^c ± 2,9	5,8 ¹ ± 0,6	6,2 ^{1,c} ± 0,7	14,9 ^{1,3,c} ± 1,5	15,2 ^{1,3} ± 1,7	19,8 ± 2,0
IGFBP2	23,4 ± 2,5	8,9 ¹ ± 0,9	9,3 ^{1,c} ± 0,8	14,9 ^{1,3} ± 1,7	13,2 ^{1,3,c} ± 1,5	12,4 ¹ ± 1,3
IGFBP3	2,1 ± 0,2	0,9 ^{1,c} ± 0,08	1,4 ^{1,2} ± 0,13	2,2 ³ ± 0,24	2,1 ³ ± 0,19	2,0 ^c ± 0,22

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самок; ² — от показателей в предыдущий период; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения; ^c — самок от самцов.

ни легкого самцов крыс контрольной группы через 4 недели злокачественного роста все коэффициенты соотношения лигандов к белкам-переносчикам увеличивались: IGF-I/IGFBP1 — в 1,8 раза ($p < 0,05$), IGF-II/IGFBP1 — в 3,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 3,8 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 7,3 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 3,5 раза, IGF-II/IGFBP3 — в 6,8 раза. Через 5 недель эти коэффициенты вырастали еще значительно и становились больше не только по сравнению

с интактными крысами: IGF-I/IGFBP1 — в 5,4 раза, IGF-II/IGFBP1 — в 8,3 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 11,7 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 18,0 раз, IGF-I/IGFBP3 — в 5,9 раза, IGF-II/IGFBP3 — в 9,3 раза, но и по сравнению с предыдущим сроком исследования: IGF-I/IGFBP1 — в 3,0 раза, IGF-II/IGFBP1 — в 2,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 3,1 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 2,5 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 1,7 раза ($p < 0,05$), IGF-II/IGFBP3 — в 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

В ткани легкого самцов основной группы через 4 недели после перевивки опухоли и начала лечения соотношение IGF-I/IGFBP1, IGF-I/IGFBP2 и IGF-I/IGFBP3 было повышено в 1,4–1,5 раза ($p < 0,05$), при этом IGF-II/IGFBP1, IGF-II/IGFBP2 и IGF-II/IGFBP3 не изменялись (табл. 2). Через 5 недель величины IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 снижались как по отношению к предыдущему сроку исследования в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$), так и по отношению к показателям у интактных крыс в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно; величины IGF-I/IGFBP2, IGF-II/IGFBP2, IGF-I/IGFBP3 и IGF-II/IGFBP3 не изменялись (табл. 2). Через 8 недель отмечено дальнейшее снижение IGF-I/IGFBP1 и IGF-I/IGFBP3 соответственно в 1,8 раза ($p < 0,05$) и в 2,1 раза относительно 5 недели и соответственно в 2,5 раза и в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно показателей у интактных самцов; значения IGF-I/IGFBP2, IGF-II/IGFBP1, IGF-II/IGFBP2 и IGF-II/IGFBP3 не изменялись (табл. 2).

Следовательно, у самцов на фоне лечения Стелланином ткань легкого характеризовалась меньшими уровнями IGF-I и IGF-II: через 4 недели — в 1,8 раза ($p < 0,05$) и в 5,2 раза соответственно, через 5 недель — в 2,3 раза и в 4,5 раза соответственно и большим количеством белков-переносчиков: IGFBP1 — в 3,4 раза (через 5 недель), IGFBP2 — в 1,5 раза ($p < 0,05$) (через 4 недели) и в 4,4 раза (через 5 недель), IGFBP3 — в 2,0 раза (через 5 недель) (табл. 1). В результате практически все коэффициенты соотношения факторов роста к белкам-переносчикам были меньше, чем в группе без лечения, начиная с 4 недели: IGF-II/IGFBP1 — в 3,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 2,7 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 7,3 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 2,3 раза, IGF-II/IGFBP3 — в 6,5 раз; IGF-I/IGFBP1 — уменьшался в 1,4 раза ($p < 0,05$) с 5 недели эксперимента (табл. 2).

Далее представляло интерес изучить составляющие оси IGF в ткани легкого у самок крыс (табл. 3).

У самок контрольной группы через 4 недели опухолевого роста содержание IGF-I в ткани легкого было повышено в 4,3 раза, IGF-II, напротив, снижено в 4,3 раза (табл. 3). Через 5 недель количество IGF-I и IGF-II соответствовало предыдущему сроку исследования. У самок основной группы через 4–8 недель лечения Стелланином содержание обоих лигандов в ткани легкого увеличивалось: IGF-I — в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$), IGF-II — в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно интактных значений (табл. 3).

Уровень IGFBP1 в сроки 4–5 недель роста опухоли у самок без лечения был снижен в среднем в 4,1 раза, IGFBP2 — в среднем в 2,6 раза, IGFBP3 — в 1,8 раза ($p < 0,05$) относительно ин-

тактных показателей, при этом количество IGFBP3 через 5 недель увеличивалось в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 4 неделями (табл. 3). Уровни белков переносчиков IGF в ткани легкого без опухоли на фоне лечения Стелланином в сроки 4–8 недель после перевивки снижались в меньшей степени, чем без лечения: IGFBP1 — в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$), IGFBP2 — в среднем в 1,7 раза ($p < 0,05$) относительно интактных значений или не изменялись на протяжении всего срока исследования — IGFBP3 (табл. 3).

У крыс контрольной группы соотношение IGF-I к белкам-переносчикам через 4 и 5 недель опухолевого роста в легких увеличивалось: IGF-I/IGFBP1 соответственно в 18,3 раза и в 17,4 раза, IGF-I/IGFBP2 соответственно в 10,9 раза и в 10,6 раза, IGF-I/IGFBP3 соответственно в 10,0 раз и в 6,5 раза, тогда как величины соотношений с участием IGF-II становились меньше интактных (табл. 4). Так, через 4 недели роста опухоли уменьшались значения IGF-II/IGFBP2 и IGF-II/IGFBP3 соответственно в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$). Через 5 недель на фоне сохранения низких цифр IGF-II/IGFBP2, характерных для 4 недели канцерогенеза, снижались, относительно предыдущего периода исследования, соотношения IGF-II/IGFBP1 — в 1,4 раза ($p < 0,05$) и IGF-II/IGFBP3 — в 1,9 раза ($p < 0,05$) и становились меньше интактных показателей соответственно в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 3,5 раза (табл. 4).

У самок через 4–8 недель применения Стелланина в ткани легкого возрастали значения, относительно интактных, практически всех соотношений лигандов к белкам-переносчикам: IGF-I/IGFBP1 — в среднем в 2,1 раза, IGF-II/IGFBP1 — в среднем в 2,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в среднем в 2,3 раза, IGF-II/IGFBP2 — в среднем в 2,7 раза, IGF-II/IGFBP3 — в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$), при этом соотношение IGF-I/IGFBP3 становилось в 1,4 раза ($p < 0,05$) выше интактных показателей только через 8 недель лечения (табл. 4).

В результате у самок крыс через 4–5 недель применения Стелланина в ткани легкого высокий уровень IGF-I был в среднем в 3,2 раза ниже, чем в группе без лечения, тогда как количество IGF-II — в среднем в 8,0 раз выше по сравнению с контролем (табл. 3). Количество белков-переносчиков IGF на фоне лечения было больше, чем в контроле: IGFBP1 — в среднем в 2,5 раза, IGFBP2 — в 1,4–1,7 раза ($p < 0,05$), IGFBP3 — в 1,5–2,4 раза (табл. 3). Значения коэффициентов соотношения с участием IGF-I у самок основной группы были меньше, чем в контроле: IGF-I/IGFBP1 — в 7,7–8,0 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 4,7–5,0 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 4,9–7,4 раза, а с участием IGF-II больше: IGF-II/IGFBP1 —

Таблица 4. Соотношение компонентов системы IGF в ткани легкого самок при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия триодида

Коэффициенты соотношения	Интактные	с45 в/в		с45 в/в+проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I/IGFBP1	1,1 ^c ± 0,12	20,1 ^{1,c} ± 2,2	19,1 ^{1,c} ± 1,7	2,6 ^{1,3,c} ± 0,3	2,4 ^{1,3,c} ± 0,28	2,0 ^{1,c} ± 0,21
IGF-II/IGFBP1	0,58 ^c ± 0,06	0,57 ^c ± 0,08	0,42 ^{1,c} ± 0,05	1,6 ^{1,3,c} ± 0,18	1,6 ^{1,3,c} ± 0,14	1,0 ^{1,2,c} ± 0,08
IGF-I/IGFBP2	1,2 ^c ± 0,14	13,1 ^{1,c} ± 1,4	12,7 ^{1,c} ± 1,3	2,6 ^{1,3,c} ± 0,3	2,7 ^{1,3,c} ± 0,28	3,2 ^{1,c} ± 0,35
IGF-II/IGFBP2	0,6 ^c ± 0,07	0,37 ^{1,c} ± 0,4	0,28 ^{1,c} ± 0,3	1,6 ^{1,3,c} ± 0,19	1,8 ^{1,3,c} ± 0,2	1,6 ^{1,c} ± 0,15
IGF-I/IGFBP3	13,0 ^c ± 1,4	129,4 ^{1,c} ± 13,6	84,6 ^{1,2,c} ± 7,9	17,4 ^{3,c} ± 1,9	17,2 ^{3,c} ± 1,6	19,9 ^{1,c} ± 2,3
IGF-II/IGFBP3	6,7 ^c ± 0,8	3,7 ^{1,c} ± 0,39	1,9 ^{1,2,c} ± 0,2	10,5 ^{1,3,c} ± 1,2	11,3 ^{1,3,c} ± 1,4	10,0 ^{1,c} ± 1,1

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самок; ² — от показателей в предыдущий период; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения; ^c — самок от самцов.

в 2,8–3,8 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 4,3–6,4 раза и IGF-II/IGFBP3 — в 2,8–5,9 раза (табл. 4).

Обсуждение

Известно, что система IGF способствует прогрессированию и эволюции некоторых неоплазм, а ее компоненты часто приобретают прогностическое значение. Лиганды системы IGF регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и канцерогенез [1].

Нами обнаружено, что уровень IGF-I и IGF-II в ткани легкого интактных крыс имеет половые различия: у самцов выше IGF-I, а у самок — IGF-II. Самцы контрольной группы отвечали на рост опухоли в легком резким возрастанием обоих инсулиноподобных факторов, тогда как у самок контрольной группы повышение уровня IGF-I в меньшей степени, чем у самцов, сопровождалось снижением уровня IGF-II. В ткани легкого самцов и самок основной группы, у которых применение Стелланина профилактиковало развитие опухоли, в легком отмечен лишь незначительный прирост уровня IGF-I — меньший, чем в контроле. Содержание IGF-II в процессе лечения изменялось только у самок — несколько возрастало; у самцов этот показатель оставался стабильным.

Многочисленные эффекты IGF модулируют белки-переносчики, влияя на передачу их сигналов посредством секвестрации лигандов [15]. Суперсемейство IGFBP включает не менее 10 членов — 6 традиционных (IGFBP1-6), которые связывают IGF

с высокой аффинностью, и другие белки, которые связывают IGF с низкой аффинностью [15, 16].

В настоящем исследовании было показано, что содержание IGFBP1 у интактных самок четырехкратно превышало значения у самцов, тогда как уровни IGFBP2 и IGFBP3 были примерно одинаковыми у всех животных. Выявленные гендерные количественные особенности IGFBP1 в легком у интактных крыс объясняют меньшее содержание IGF-I у самок вследствие большего связывания лиганда с белком-переносчиком. Установлено, что IGFBP1 связывает IGF-I с высоким сродством и ингибирует его действие, снижая уровни свободного или биоактивного IGF-I [17].

В последнее время традиционные IGFBP привлекают повышенное внимание из-за их роли в развитии злокачественных опухолей в легких. Участие IGFBP при злокачественной патологии варьирует в зависимости от типа злокачественности. Сравнительно недавно была продемонстрирована аномальная экспрессия IGFBP при немелкоклеточном раке легкого — у таких пациентов уровни IGF-I/IGFBP3 в сыворотке оказались значительно выше, чем у пациентов с гистологией мелкоклеточного рака [15]. Однако ни циркулирующий IGF-I, ни IGFBP3 не были связаны с клиническим исходом заболевания [18]. Кроме того, было признано участие IGFBP3, независимо от IGF/IGF-IR, в инициации и прогрессировании различных видов рака [14]. В нашем эксперименте, было обнаружено снижение

уровней всех изученных белков-переносчиков — IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3 — в ткани легкого при развитии в них с45, что согласуется с результатами Сао Y. и соавторов, которые наблюдали, что низкие уровни IGFBP1 увеличивают риск рака [17].

На фоне применения Стелланина концентрация всех белков-переносчиков в ткани легкого у крыс была выше, чем без лечения. Причиной чему являлась не только их пульмональная редукция, развившаяся в контрольной группе, но и увеличение содержания IGFBP1 у самцов и меньшая, чем в контроле, степень редукции IGFBP1 и IGFBP2 у самок. Известно, что IGFBP1 в основном функционирует во внутриклеточном и перичеллюлярном пространствах, регулируя рост и выживание клеток через подавление активации TGFβ1 [19]. Исследования *in vitro* показали, что IGFBP2 подавляет рост различных типов злокачественных опухолей легких [20]. Было обнаружено, что низкая экспрессия IGFBP3 увеличивает заболеваемость раком, тогда как сверхэкспрессия IGFBP3 ингибирует: рост клеток немелкоклеточного рака легкого, его онкогенность *in vivo* и *in vitro* [21]; ангиогенез в опухолях легких, блокируя аутокринные и паракринные петли ангиогенных факторов [22]; митогенную и антиапоптотическую функции IGF1 [23]. Примечательно, что экспрессия IGFBP3 была снижена в цисплатин-резистентных неопластических клетках, а избыточная экспрессия IGFBP3 *in vitro* вызывала апоптоз и улучшала лекарственный ответ [24].

Заключение

В основе профилактического антиканцерогенного действия Стелланина лежит стабилизация системы IGF, грубо измененная при развитии злокачественного процесса в легком.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Cevenini A, Orrù S, Mancini A, et al. Molecular signatures of the insulin-like growth factor 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in breast, lung and gastric cancers. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (8): 2411.
2. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15 (3): 178–196.
3. Li H, Batth IS, Qu X, et al. IGF-IR signaling in epithelial to mesenchymal transition and targeting IGF-IR therapy: overview and new insights. *Mol Cancer*. 2017; 16 (1): 6.
4. Sato Y, Inokuchi M, Takagi Y, et al. Relationship between expression of IGFBP7 and clinicopathological

variables in gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2015; 68 (10): 795–801.

5. Chen YM, Qi S, Perrino S, et al. Targeting the IGF-axis for cancer therapy: development and validation of an IGF-trap as a potential drug. *Cells*. 2020; 9 (5): 1098.

6. Brouwer-Visser J, Huang GS. IGF2 signaling and regulation in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26 (3): 371–377.

7. Vishwamitra D, George SK, Shi P, et al. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in hematological malignancies. *Oncotarget*. 2017; 8 (1): 1814–1844.

8. Imperlini E, Mancini A, Alfieri A, et al. Molecular effects of supraphysiological doses of doping agents on health. *Mol Biosyst*. 2015; 11 (6): 1494–1506.

9. Nishida Y, Matsubara T, Tobina T, et al. Effect of low-intensity aerobic exercise on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding proteins in healthy men. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 452820.

10. Sidorenko YuS, Frantsiyants EM, Tkalya LD. Method for simulation of malignant process in experiment. Patent on the application #2008133088, 11.08.2008. In Russian [Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Ткаля Л.Д. Способ воспроизведения злокачественного процесса в эксперименте. Патент по заявке № 2008133088 от 11.08.2008 г.].

11. Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Nepomnyashchaya EM, et al. Characteristics of structural changes in the lungs of male and female rats with intravenous inoculation of sarcoma-45. *Voprosy onkologii=Oncology issues*. 2010; 56 (5): 632–637. In Russian [Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М. и др. Особенности структурных изменений в легких крыс-самцов и самок при внутривенной перевивке саркомы-45. Вопросы онкологии. 2010; 56 (5): 632–637].

12. Kit OI, Franciyanc EM, Dimiriadi SN, et al. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology*. 2015; 1: 20–23. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н. и др. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 20–23].

13. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, et al. Method of lung metastasis prevention in experiment. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018; 81(10): 24–28. In Russian [Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. и др. Способ профилактики метастатического поражения легких в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 81(10): 24–28].

14. Cai Q, Dozmorov M, Oh Y. IGFBP-3/IGFBP-3 receptor system as an anti-tumor and anti-metastatic signaling in cancer. *Cells*. 2020; 9 (5): 1261.

15. Wang J, Hu Z-G, Li D, et al. Gene expression and prognosis of insulinlike growth factorbinding protein family members in nonsmall cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2019; 42 (5): 1981–1995.

16. Hu Q, Zhou Y, Ying K, et al. IGFBP, a novel target of lung cancer? *Clin Chim Acta*. 2017; 466: 172–177.

17. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM, et al. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-I and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2015; 136 (10): 2418–2426.

18. Tas F, Bilgin E, Tastekin D, et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer. *Biomed Rep.* 2016; 4 (5): 609–614.

19. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14 (5): 329–341.

20. Yazawa T, Sato H, Shimoyamada H, et al. Neuroendocrine cancer-specific up-regulating mechanism of insulin-like growth factor binding protein-2 in small cell lung cancer. *Am J Pathol.* 2009; 175 (3): 976–987.

21. Alami N, Page V, Yu Q, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-binding protein 3 inhibits tumor growth and targets the Akt pathway in lung and colon cancer models. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18 (6): 487–496.

22. Kim J-H, Choi DS, Lee OH, et al. Antiangiogenic antitumor activities of IGFBP-3 are mediated by IGF-independent suppression of Erk1/2 activation and Egr-1-mediated transcriptional events. *Blood.* 2011; 118 (9): 2622–2631.

23. Fürstenberger G, Senn H-J. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3 (5): 298–302.

24. Wang YA, Sun Y, Palmer J, et al. IGFBP3 modulates lung tumorigenesis and cell growth through IGF1 signaling. *Mol Cancer Res.* 2017; 15 (7): 896–904.

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Каплиева Ирина Викторовна, д.м.н., старший научный сотрудник, НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Трепитаки Лидия Константиновна, лаборант исследователь, НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Author information:

Frantsiyans Elena M., Dr. Sci., Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology;

Kaplieva Irina V., MD, Dr. Sci., Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Trepitaki Lidia K., Research Assistant, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology.