

Сведения об авторах:

Колесник Камила Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии;
тел.: 89788312576; e-mail: nalivkina2009@mail.ru

Каблова Ольга Валериевна, аспирант; тел.: 89788812505; e-mail: gorobecolga21@gmail.com

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией; тел.: 89787434810; e-mail: evgu79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Макалиш Татьяна Павловна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник;
тел.: 89787853919; e-mail: makalisht@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.379-008.64+616-006.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17070>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС НА IGF-ОСЬ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Л. К. Трепитаки, И. М. Котиева, М. И. Морозова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

THE INFLUENCE OF INDUCED DIABETES MELLITUS IN RATS ON IGF-AXIS DURING GROWTH OF GERENA CARCINOMA

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I.,
Nesukubina I. V., Trepitaki L. K., Kotieva I. M., Morozova M. I.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Система инсулиноподобных факторов (IGF) с помощью паракринно/аутокринных механизмов регулирует рост, пролиферацию, выживание и дифференцировку нормальных и злокачественных клеток. Целью явилось изучение влияния коморбидной патологии – сахарного диабета (СД) на содержание IGF и связывающих их белков в крови беспородных белых крыс с перевивной карциномой Герена. Белые беспородные крысы обоего пола (n=64) разделены на группы с индуцированным аллоксановым СД, подкожной перевивкой карциномы Герена и сочетанием этих процессов. В крови животных ИФА методом определяли уровни IGF1, IGF2, IGFBP1, IGFBP2. У крыс обоего пола на фоне СД произошли однонаправленные сдвиги в содержании IGFBP1 и IGFBP2, тогда как изменение уровня IGF оказалось специфичным: у самок IGF1 повышался в 1,5 раза ($p<0,05$), а IGF2 снижался в 2,9 раза, у самцов не выявлено изменения IGF1 в крови, а IGF2 возрос в 2,2 раза. Перевивка карциномы Герена вызывала однонаправленные изменения исследуемых факторов вне зависимости от пола животного, которые выражались в снижении в крови уровней IGF1, IGFBP1, IGFBP2. В результате сочетания роста карциномы с эндокринной патологией изменение содержания IGF и IGFBP имело половую специфичность, модифицирующую течение злокачественного процесса.

Ключевые слова: карцинома Герена, аллоксановый СД, крысы, кровь, IGF, IGFBP

The IGF system through paracrine/autocrine mechanisms regulates the growth, proliferation, survival and differentiation of normal and malignant cells. The aim is to study the effect of such comorbid pathology, as diabetes mellitus on the content of IGF and proteins binding them in the blood in female outbred white rats with transplanted Guerin's carcinoma. White outbred rats of both sexes (n=64) were divided into groups with induced alloxan diabetes, subcutaneous inoculation of Guerin's carcinoma, and the combination of these processes. The ELISA method was used to determine the level of IGF1, IGF2, IGFBP1, IGFBP2 in the animals blood. As it was shown in rats of both sexes against the background of diabetes mellitus, there was unidirectional shifts in the content of IGFBP1 and IGFBP2 occurred, while changes in the IGF level turned out to be specific: IGF1 in females increased 1.5 times ($p<0.05$), and IGF2 decreased 2.9 times, while in males no changes in IGF were detected in the blood, and IGF2 increased by 2.2 times. Transplantation of Guerin's carcinoma caused unidirectional changes in the studied factors, regardless of the animals sex, which were expressed in decreased level of IGF1, IGFBP1, IGFBP2 in the blood. As the result of the combination of carcinoma growth with endocrine pathology, were noted the changes in the content of IGF and IGFBP, which had sex specificity, that led to a modification of the malignant process course.

Keywords: Guerin's carcinoma, alloxan diabetes, rats, blood, IGF, IGFBP

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Котиева И. М., Морозова М. И. ВЛИЯНИЕ ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС НА IGF-ОСЬ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(3):287-291.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17070>

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Kotieva I. M., Morozova M. I. THE INFLUENCE OF INDUCED DIABETES MELLITUS IN RATS ON IGF-AXIS DURING GROWTH OF GERENA CARCINOMA. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(3):287-291. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17070> (In Russ.)

СД – сахарный диабет
IGF – инсулиноподобный фактор роста

IGFBP – инсулиноподобный фактор роста-связывающий белок

В последние годы значительно возросло число людей, имеющих СД и рак [1]. Внутренняя неоднородность СД и злокачественных патологий затрудняет проведение исследований [2]. Есть данные, указывающие, что СД является независимым фактором риска увеличения частоты возникновения и смертности при различных типах рака [3]. В то же время СД может работать как защитный фактор от рака простаты [4, 5]. Ось инсулин/IGF активирует ряд метаболических и митогенных сигнальных путей, а гипергликемия влияет на рост злокачественных клеток [3]. IGF, как и инсулин, снижает уровень глюкозы в крови, обладает противовоспалительными свойствами и важен для регуляции поглощения глюкозы периферическими тканями [6]. Структурное сходство IGF1 с инсулином и доказанный гипогликемический эффект, регулируемый IGFBP, указывают на участие различных компонентов этой системы, в частности IGF1 и IGF2, в регуляции метаболизма глюкозы, а их доступность регулируется IGFBP [7, 8]. IGFBP1 обильно экспрессируется в печени и децидуализированном эндометрии и в основном функционирует во внутриклеточных и перикарикулярных компартментах, регулируя рост и выживание клеток [9]. Внутриклеточные онкогенные функции IGFBP2 способствуют пролиферации раковых клеток, инвазии, метастазированию и устойчивости к лекарствам [10], в связи с чем выявление высоких уровней IGFBP2 в сыворотке онкологических больных коррелирует с плохим прогнозом [11]. В доступной литературе сведения о роли IGF и IGFBP при различных злокачественных патологиях и СД достаточно противоречивые, что свидетельствует о необходимости изучения IGF-оси при этих заболеваниях, а проведение эксперимента с использованием различных моделей злокачественного роста у животных дает возможность понять основные патогенетические механизмы опухолевого роста.

Цель исследования – изучить при моделировании СД содержание IGF и связывающих их белков в крови

у беспородных белых крыс обоего пола с перевивной карциномой Герена.

Материал и методы. В исследование были включены белые беспородные крысы обоего пола весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержавшиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Животные каждого пола были разделены на группы по 8 особей: интактные, контрольные группы – аллоксановый СД и рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового СД. Для воспроизведения экспериментального СД животным однократно внутривентриально вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Высокое содержание глюкозы в крови, в пределах 15–30 ммоль/л, свидетельствовало о развитии СД. Карциному Герена перевивали подкожно по 0,5 мл взвеси клеток в физиологическом растворе в разведении 1:5, в основной группе – спустя 1 неделю стойкой гипергликемией. Через 3 дня после введения взвеси штамма карциномы Герена регистрировали подкожный рост опухоли.

Животных выводили из эксперимента через 14 дней с помощью гильотины. В сыворотке крови методом ИФА определяли содержание IGF1, IGF2, IGFBP1, IGFBP2 (Mediagnost, Germany). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). 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 $p < 0,05$.

Результаты исследования. Установлено, что у интактных крыс половой специфичностью обладали IGF2 и IGFBP2 – уровень первого показателя в крови у самок был выше в 1,6 раза ($p < 0,05$), а второго – ниже в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у самцов (табл. 1).

Таблица 1

Содержание в крови инсулиноподобных факторов роста и белков переносчиков (нг/мл) у беспородных крыс с диабетом, злокачественным ростом опухоли Герена и сочетанием этих патологий

Группа	IGF1	IGFBP1	IGF2	IGFBP2
САМКИ				
Интактные	1,14 $\pm$ 0,09	0,14 $\pm$ 0,07	0,23 $\pm$ 0,02 ⁴	0,69 $\pm$ 0,05 ⁴
Диабет	1,74 $\pm$ 0,14 ^{1, 4}	0,025 $\pm$ 0,001 ^{1, 4}	0,08 $\pm$ 0,007 ^{1, 4}	0,59 $\pm$ 0,04
Герен	0,55 $\pm$ 0,04 ^{1, 2}	0,035 $\pm$ 0,002 ^{1, 2, 4}	0,22 $\pm$ 0,019 ^{2, 4}	0,39 $\pm$ 0,03 ^{1, 2}
Диабет+Герен	2,41 $\pm$ 0,19 ^{1, 2, 3, 4}	0,09 $\pm$ 0,005 ^{1, 2, 3, 4}	0,13 $\pm$ 0,011 ^{1, 2, 3, 4}	0,75 $\pm$ 0,06 ³
САМЦЫ				
Интактные	1,47 $\pm$ 0,12	0,14 $\pm$ 0,012	0,14 $\pm$ 0,012	0,87 $\pm$ 0,07
Диабет	1,37 $\pm$ 0,11	0,07 $\pm$ 0,005 ¹	0,31 $\pm$ 0,02 ¹	0,51 $\pm$ 0,04 ¹
Герен	0,51 $\pm$ 0,03 ^{1, 2}	0,08 $\pm$ 0,004 ¹	0,12 $\pm$ 0,010 ²	0,38 $\pm$ 0,03 ^{1, 2}
Диабет+Герен	1,48 $\pm$ 0,10 ³	0,17 $\pm$ 0,014 ^{2, 3}	0,27 $\pm$ 0,024 ^{1, 3}	0,67 $\pm$ 0,06 ^{1, 2, 3}

Примечание: ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с интактными животными; ² – по сравнению с диабетом; ³ – по сравнению с Гереном; ⁴ – по сравнению с самцами соответствующих групп ($p < 0,05$).

Индукцированный аллоксаном СД оказал влияние на содержание в крови IGF и белков переносчиков 1 и 2 типа в зависимости от пола животного. Так, у самок этой группы по сравнению с показателями интактных животных отмечено повышение уровня IGF1 в 1,5 раза ($p<0,05$), на фоне снижения IGFBP1 в 5,6 раза; снижение IGF2 в 2,9 раза без изменения IGFBP2. У самцов, напротив, по сравнению с группой интактных животных не выявлено изменения уровня IGF1 на фоне снижения IGFBP1 в 2,0 раза, но отмечено повышение содержания IGF2 в 2,2 раза на фоне снижения IGFBP2 в 1,7 раза ($p<0,05$).

Рост опухоли Герена у самок крыс вызвал изменения содержания инсулиноподобных факторов роста и связывающих белков, имеющие отличия от изменений, вызванных СД. Так, при опухолевом росте уровень IGF1 снижался в 2,1 раза по сравнению с показателями у интактных животных и был ниже в 3,2 раза показателей при СД; уровень IGF2 не отличался от показателей интактных самок и был в 2,8 раза выше величин при СД, а IGFBP2 оказался ниже нормы в 1,8 раза ($p<0,05$) и в 1,5 раза ниже ($p<0,05$), чем при СД. Уровень IGFBP1 снижался в 4,0 раза по сравнению с нормой и был выше показателей при СД в 1,4 раза ($p<0,05$). У самцов крыс с опухолью Герена уровни IGFBP1 и IGFBP2 изменялись однонаправленно с группой самок с СД: фиксировали снижение показателей по сравнению с интактными животными в 1,8 раза и в 2,3 раза соответственно ($p<0,05$); IGF1 снизился в 2,9 раза, а IGF2 значимо не изменился. При сравнении этих уровней IGF1 и IGF2 с показателями при СД получили снижение величин в среднем в 2,6 раза.

На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы средний показатель глюкозы в крови составил $25,4\pm 1,2$ ммоль/л, тогда как у интактных животных – $5,2\pm 0,3$ ммоль/л. В группе с ростом опухоли Герена на фоне СД у самок крыс выявлено повышение уровня IGF1 в 1,4 раза ($p<0,05$) и в 4,4 раза и IGFBP1 в 3,6 раза и в 2,6 раза соответственно по сравнению с показателями у групп самок с СД и с самостоятельным ростом опухоли. Содержание IGF2 при росте опухоли Герена на фоне СД повышалось в 1,6 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой самостоятельного СД, но снижалось в 1,7 раза ($p<0,05$) по сравнению с самостоятельным ростом опухоли, на фоне повышения уровня IGFBP2 в 1,3 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой с СД и в 1,9 раза ($p<0,05$) по сравнению с самостоятельным ростом опухоли Герена. У самцов крыс с ростом опухоли Герена на фоне СД уровень IGF1 не изменялся по сравнению с группой СД, но был выше в 2,9 раза по сравнению с показателями при самостоятельном росте опухоли на фоне повышения содержания IGFBP1 в среднем в 2,3 раза по сравнению с этими группами. Уровень IGF2 у самцов крыс при росте опухоли на фоне СД не отличался от показателей при СД, но был выше в 2,3 раза по сравнению с показателями при растущей опухоли. При этом содержание IGFBP2 при сочетании опухоли и СД повышалось в 1,3 раза ($p<0,05$) и в 1,8 раза ($p<0,05$) по сравнению с показателями при СД и росте опухоли.

Обращают на себя внимание статистически значимые отличия в зависимости от пола соотношения IGF к IGFBP. Так, у интактных самок соотношение IGF1/IGFBP1 было ниже в 1,3 раза ($p<0,05$), чем у самцов, тогда как IGF2/IGFBP2, напротив, у самок оказалось выше в 2,1 раза по сравнению с самцами (табл. 2). Динамика изменения соотношения IGF к IGFBP при самостоятельном и сочетанных патологиях у живот-

ных также имела зависимость от пола. У самок СД вызывал повышение в 8,6 раза коэффициента IGF1/IGFBP1, но снижение в 2,5 раза соотношения IGF2/IGFBP2, тогда как у самцов – повышение в 1,9 раза IGF1/IGFBP1 ($p<0,05$) и в 3,8 раза IGF2/IGFBP2. При росте опухоли Герена отмечены отличия как в направленности, так и в интенсивности изменений по сравнению с СД. У самок коэффициент IGF1/IGFBP1 хотя и повышался как и при СД, однако не столь выражено – всего в 1,9 раза ($p<0,05$). В результате при опухолевом росте коэффициент IGF1/IGFBP1 оказался ниже в 4,4 раза по сравнению с СД. Изменение соотношения IGF2/IGFBP2 в крови самок при опухолевом росте оказалось иной направленности – повысилось в 1,7 раза ($p<0,05$) по сравнению с нормой и в 4,3 раза по сравнению с сахарным диабетом.

Таблица 2

**Соотношение IGF/IGFBP в крови
беспородных крыс при росте опухоли Герена
на фоне коморбидной патологии –
индуцированного сахарного диабета**

Группа	IGF1/IGFBP1	IGF2/IGFBP2
САМКИ		
Интактные	$8,14\pm 0,75$	$0,33\pm 0,03$
Диабет	$69,6\pm 5,4^{1,3}$	$0,13\pm 0,012^{1,3}$
Герен	$15,7\pm 1,2^{1,2}$	$0,56\pm 0,05^{1,2}$
Диабет+Герен	$26,8\pm 2,4^{1,2,3}$	$0,17\pm 0,014^{1,3}$
САМЦЫ		
Интактные	$10,5\pm 0,9$	$0,16\pm 0,015$
Диабет	$19,6\pm 1,4^{1,3}$	$0,61\pm 0,05^{1,3}$
Герен	$6,4\pm 0,55^{1,2}$	$0,32\pm 0,03^{1,2}$
Диабет+Герен	$8,71\pm 0,78^{2,3}$	$0,40\pm 0,03^{1,2}$

Примечание: ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с интактными животными; ² – по сравнению с диабетом; ³ – по сравнению с Гереном ($p<0,05$).

У самцов с опухолью Герена коэффициент IGF1/IGFBP1 снизился по сравнению с нормой в 1,6 раза ($p<0,05$), а по сравнению с СД – в 3,1 раза. Соотношение IGF2/IGFBP2 оказалось в 2 раза выше нормы, но ниже в 1,9 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой СД.

Выявлена закономерность: у самок при самостоятельном развитии СД и опухоли Герена однонаправленно изменялось соотношение IGF1/IGFBP1 и разнонаправленно – соотношение IGF2/IGFBP2, тогда как у самцов наоборот: однонаправленно изменялось IGF2/IGFBP2 и разнонаправленно – IGF1/IGFBP1.

Рост опухоли Герена на фоне СД имел как сходство, так и различия с самостоятельными процессами. У самок в крови коэффициент IGF1/IGFBP1 повысился в 1,7 раза ($p<0,05$) по сравнению с самостоятельным опухолевым ростом, но снизился в 2,6 раза по сравнению с самостоятельным СД, тогда как IGF2/IGFBP2 снизился по сравнению с самостоятельным опухолевым ростом в 3,3 раза, но повысился в 1,3 раза ($p<0,05$) по сравнению с самостоятельным СД.

У самцов коэффициент IGF1/IGFBP1 так же, как у самок, повысился в 1,4 раза ($p<0,05$) по сравнению с самостоятельным опухолевым ростом, но снизился в 2,3 раза по сравнению с СД. В отличие от самок коэффициент IGF2/IGFBP2 у самцов с сочетанной патологией не имел отличия от показателя при самостоятельном опухолевом росте и снизился в 1,5 раза ($p<0,05$) по сравнению с СД.

Известно, что система IGF с помощью паракрино-аутокринных механизмов регулирует рост, про-

лиферацию, выживание и дифференцировку нормальных и злокачественных клеток. Нарушение системы IGF связано с патофизиологией различных заболеваний, в том числе СД [12]. Половые различия у интактных животных, а именно: повышенное содержание в крови IGF1 и сниженное – IGF2 у самцов по сравнению с самками, можно объяснить влиянием стероидных гормонов, прежде всего эстрогенов и андрогенов. Существуют данные о том, что андрогены повышают уровень IGF1, а центральная передача сигналов эстрогеновых рецепторов-α ограничивает рост продольной кости и расширение лучевой кости у женщин путем взаимодействия с осью GH/IGF1 [13, 14].

Развитие в самостоятельном варианте СД и злокачественного процесса, а также рост перевивной опухоли Герена на фоне коморбидной патологии также имеют свои половые особенности. У крыс обоего пола на фоне СД произошли однонаправленные сдвиги в содержании IGFBP1 и IGFBP2, тогда как изменения уровня IGF оказались специфичными: у самок IGF1 повышался, а IGF2 снижался, у самцов не выявлено изменения IGF1 в крови, а уровень IGF2 возрос. Активность IGF регулируется взаимодействием с растворимыми связывающими белками IGFBP, которые удерживают их в кровотоке [15]. Снижение при СД содержания IGFBP1 в крови у животных обоего пола и IGFBP2 только у самцов может свидетельствовать о повышенной активности IGF.

У крыс перевивка карциномы Герена вызывала однонаправленные изменения исследуемых факторов вне зависимости от пола животного, которые выражались снижением в крови уровней IGF1, IGFBP1, IGFBP2. Хотя сведения о взаимосвязи содержания IGFBP в сыворотке крови и прогноза течения злокачественного процесса разноречивы, имеются данные о том, что низкая экспрессия IGFBP1 связана со снижением общей выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, а низкие уровни циркулирующего IGFBP1 достоверно предсказывают высокий риск рака поджелудочной железы [16]. Содержание связывающих белков у самок снижалось более интенсивно, чем IGF, в результате чего соотношения IGF/IGFBP у них повышались, тогда как у самцов, напротив, IGF1/IGFBP1 снижалось. Полагаем, что подкожный рост карциномы Герена может иметь половую специфичность, так как изначально данная линия получена из спонтанной злокачественной опухоли матки у беспородных крыс. До

сих пор не ясно, являются ли IGFBP1 и IGFBP2 активаторами или супрессорами злокачественного роста, так как механизмы клеточного воздействия связывающих белков могут быть как IGF-независимыми, так и зависимыми. Рост перевивной карциномы Герена на фоне сопутствующего СД повлиял на содержание как IGF, так и их связывающих белков, однако изменения имели половую специфичность. Данный факт можно связывать с модификацией развития карциномы Герена у самок и самцов на фоне СД, в результате которой у самцов зафиксированы большие объемы опухолей, тогда как у самок установлено возрастание агрессивности злокачественного процесса – метастатическое поражение внутренних органов и сокращение продолжительности жизни животных. Наиболее значительным оказалось повышение в крови у самок крыс уровней IGF1 и IGFBP2, тогда как у самцов – рост содержания IGF2 и IGFBP1. Однако следует упомянуть, что показатели биологически активных веществ в крови далеко не всегда отражают их содержание в различных органах, а также в самой опухоли.

Закключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что СД, как заболевание, на фоне которого развивается злокачественный процесс, оказывает модифицирующее влияние на ось инсулиноподобных факторов роста и связывающих их белков в крови. Необходимо учитывать половую специфичность изменений IGF и IGFBP в крови в ответ на рост опухоли и развитие СД.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434–2009) с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и положительным заключением этического комитета (протокол № 21/99 от 01.09.2020).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Noto H., Tsujimoto T., Sasazuki T., Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Pract.* 2011;17(4):616-628. <https://doi.org/10.4158/EP10357.RA>
2. Yarbeygi H., Sathyapalan T., Atkin S. L., Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
3. Wang M., Yang Y., Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J. Diabetes.* 2020;11(6):227-238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
4. Watts E. L., Perez-Cornago A., Appleby P. N., Albanes D., Ardanaz E. [et al.]. The associations of anthropometric, behavioural and sociodemographic factors with circulating concentrations of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2 and IGFBP-3 in a pooled analysis of 16,024 men from 22 studies. *Int. J. Cancer.* 2019;145(12):3244-3256. <https://doi.org/10.1002/ijc.32276>
5. Mansor R., Holly J., Barker R., Biernacka K., Zielinska H., Koupparis A. [et al.]. IGF-1 and hyperglycaemia-induced FOXA1 and IGFBP-2 affect epithelial to mesenchymal transition in prostate epithelial cells. *Oncotarget.* 2020;11(26):2543-2559. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27650>
6. Kim S.-H., Park M.-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017;22:145-152. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>
7. Bach L. A. What Happened to the IGF Binding Proteins? *Endocrinology.* 2018;159:570-578. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00908>
8. Shapiro M. R., Wasserfall C. H., McGraill S. M., Posgai A. L., Bacher R. [et al.]. Insulin-Like Growth Factor Dysregulation Both Preceding and Following Type 1 Diabetes Diagnosis. *Diabetes.* 2020;69(3):413-423. <https://doi.org/10.2337/db19-0942>
9. Philip S., Taylor A. H., Konje J. C., Habiba M. The levonorgestrel-releasing intrauterine device induces endometrial decidualisation in women on tamoxifen. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019;39:1117-1122. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1587600>
10. Tang D., Yao R., Zhao D., Zhou L., Wu Y. [et al.]. A reverses the chemoresistance of lung cancer with high

- IGFBP2 expression through enhancing autophagy. *Sci. Rep.* 2018;8:3917.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-22257-1>
11. Hur H., Yu E. J., Ham I. H., Jin H. J., Lee D. Preoperative serum levels of insulin-like growth factor-binding protein 2 predict prognosis of gastric cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8:10994-11003.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.14202>
12. Cai Q., Dozmorov M., Oh Y. IGFBP-3/IGFBP-3 Receptor System as an Anti-Tumor and Anti-Metastatic Signaling in Cancer. *Cells.* 2020;29(5):1261.
<https://doi.org/10.3390/cells9051261>
13. Xie M., Zhong Y., Xue Q., Wu M., Deng X. [et al.]. Impact of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp. Gerontol.* 2020;136:110949.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110949>
14. Kim N. R., Jardí F., Khalil R., Antonio L., Schollaert D. [et al.]. Estrogen receptor alpha signaling in extrahypothalamic neurons during late puberty decreases bone size and strength in female but not in male mice. *FASEB J.* 2020;34(5):7118-7126.
<https://doi.org/10.1096/fj.202000272R>
15. Blyth A. J., Kirk N. S., Forbes B. E. Understanding IGF-II Action through Insights into Receptor Binding and Activation. *Cells.* 2020;9(10):2276.
<https://doi.org/10.3390/cells9102276>
16. Thomas D., Radhakrishnan P. Role of Tumor and Stroma-Derived IGF/IGFBPs in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1228.
<https://doi.org/10.3390/cancers12051228>

Поступила 27.04.2021

Сведения об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке; тел.: 89185354388; e-mail: super.gormon@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Бандовкина Валерия Ахтямовна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: 89054257627; e-mail: valerryana@yandex.ru

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией; тел.: 89185350516; e-mail: kaplirina@yandex.ru

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89281377880; e-mail: sunsur2000@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89281565656; e-mail: neskubina.irina@mail.ru

Трепятаки Лидия Константиновна, младший научный сотрудник; тел.: 89525686817; e-mail: legolab69@yandex.ru

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, научный сотрудник; тел.: 89281755846; e-mail: kukulik70@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

Морозова Мария Игоревна, врач-педиатр; тел.: 89185105156; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.36-008.5-092.18-073.584

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17071>

ISSN – 2073-8137

АТОМНО-СИЛОВАЯ МИКРОСКОПИЯ ГЕПАТОЦИТА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ БИЛИРУБИНЕМИИ

Ю. С. Винник ¹, Е. Е. Ачкасов ², Л. В. Кочетова ¹, Р. А. Пахомова ³

¹ Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

³ Медицинский университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Российская Федерация

THE ATOMIC FORCE MICROSCOPY OF THE HEPATOCYTE AT DIFFERENT DEGREE OF THE BILIRUBINEMIYA

Vinnik Yu. S. ¹, Achkasov E. E. ², Kochetova L. V. ¹, Pakhomova R. A. ³

¹ V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

³ University REAVIZ, Saint-Petersburg, Russian Federation

Впервые в зависимости от выраженности билирубинемии методом атомно-силовой микроскопии изучено состояние цитоскелета и мембраны гепатоцита у 38 минипигов. Атомно-силовую микроскопию гепатоцита выполняли на атомно-силовом микроскопе IntegraAura (NT-MTD, Россия). По мере увеличения тяжести механической желтухи