

Инсулиноподобные факторы роста и их белок-переносчик в крови больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, С.А. Сагателян, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, Ю.А. Погорелова, Л.А. Немашкалова, Т.В. Аушева, П.В. Черногоров, Л.К. Трепитаки, Е.А. Шейко, О.В. Пандова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Ирина Александровна Горошинская igor17@mail.ru

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к группе редких заболеваний, однако характерные для них склонность к рецидивированию и высокая смертность обуславливают необходимость поиска прогностических биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов с риском развития рецидивов. Интерес в этом плане представляет система инсулиноподобных факторов роста (insulin-like growth factor, IGF) и их белков-переносчиков (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP), поскольку установлено, что нарушение регуляции системы IGF приводит к пролиферации раковых клеток, их миграции и устойчивости к химиотерапии.

Цель исследования – изучить особенности содержания компонентов системы IGF в крови у больных с первичными и рецидивными СМТ.

Материалы и методы. Были обследованы 54 больных с СМТ, T2bN0M0: 12 мужчин и 12 женщин с первичными СМТ, 10 мужчин и 20 женщин с рецидивами СМТ, а также здоровые доноры (10 мужчин и 10 женщин). Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 0,9$ года. В крови, взятой до лечения, методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost (Германия) исследовали уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1), инсулиноподобного фактора роста 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) и белок 2, связывающий инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-binding protein 2, IGFBP2). Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10 и непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты. При первичных СМТ выявлено снижение уровня IGF1 у мужчин с опухолями G₃₋₄ и у всех женщин в 14 и 20 раз соответственно по сравнению с донорами. Также отмечено незначительное снижение уровня IGF2 у мужчин и уменьшение соотношения IGF1/IGF2 в 8,8 раза у мужчин с опухолями G₃₋₄ и в 24,3 раза у женщин. При рецидивах содержание IGF1 снижалось на 40 % у мужчин и на 78–85,5 % у женщин, тогда как содержание IGF2 у мужчин с опухолями G₃₋₄ уменьшалось на 19 %, а у женщин – увеличивалось на 21–58 % относительно доноров. В крови женщин с первичными СМТ и рецидивами при опухолях G₃₋₄ был выше и уровень IGFBP2. У мужчин при опухолях G₃₋₄ изменение уровня IGFBP2 оказалось менее выражено и имело противоположную направленность по сравнению с женщинами.

Заключение. Процесс рецидивирования СМТ сопровождается дисбалансом компонентов IGF в крови, максимально выраженным у пациентов обоих полов с опухолями G₃₋₄. Зависимость повышения уровня IGFBP2 при СМТ от клинических характеристик заболевания, особенно при рецидивных процессах, указывает на прогностическую значимость данного показателя.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста 2, белок-переносчик инсулиноподобного фактора роста 2, рецидивирование опухолей, степень дифференцировки опухолей

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Сагателян С.А. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белок-переносчик в крови больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):45–53. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-45-53

INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR TRANSFER PROTEIN IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, S.A. Sagatelyan, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, Yu.A. Pogorelova, L.A. Nemashkalova, T.V. Ausheva, P.V. Chernogorov, L.K. Trepitaki, E.A. Sheiko, O.V. Pandova

National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia

Introduction. Soft tissue sarcomas (STS) are rare diseases but their characteristic tendency for recurrence and high mortality dictate the need for the search for prognostic biomarkers for identification of patients with the risk of recurrence. In this context, the system of insulin-like growth factors (IGF) and their insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBP) is of interest because it was shown that disruption of the IGF system regulation leads to cancer cell proliferation and migration and chemotherapy resistance.

The study objective is to investigate the levels of the IGF system components in blood of patients with primary and recurrent STS.

Materials and methods. In total, 54 patients with STS, T2bN0M0, were examined: 12 men and 12 women with primary STS, 10 men and 20 women with recurrent STS, as well as healthy donors (10 men and 10 women). Mean patient age was 63.1 ± 0.9 years. In blood sampled prior to treatment, the levels of insulin-like growth factor 1 (IGF1), insulin-like growth factor 2 (IGF2) and insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) were measured by ELISA using Mediagnost kits (Germany). Statistical analysis was performed using Statistica 10 software and non-parametric Mann-Whitney test.

Results. In primary STS, the levels of IGF1 in men with G_{3-4} tumors and all women decreased 14- and 20-fold, respectively, compared to healthy donors. Additionally, an insignificant decrease of IGF2 level in men and a decrease of IGF1/IGF2 ratio by the factor of 8.8 in men with G_{3-4} tumors and by the factor of 24.3 in women were observed. In recurrences, IGF1 level decreased by 40 % in men and by 78–85.5 % in women, while IGF2 level in men with G_{3-4} tumors decreased by 19 %, in women increased by 21–58 % compared to donors. In women with primary STS and recurrences of G_{3-4} tumors, IGFBP2 was also elevated. In men with G_{3-4} tumors, changes in IGFBP2 levels were less significant and had an opposite trend compared to women.

Conclusion. STS recurrence is accompanied by imbalance of IGF system components in blood, especially in patients of both sexes with G_{3-4} tumors. Correlation between increased IGFBP2 level in STS and clinical characteristics of the disease, especially in recurrence, suggest prognostic significance of this molecule.

Keywords: soft tissue sarcomas, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2, insulin-like growth factor-binding protein 2, tumor recurrence, degree of tumor differentiation

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Sagatelyan S.A. et al. Insulin-like growth factors and their transfer protein in the blood of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-45-53

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к группе редких заболеваний мезенхимального происхождения и составляют всего 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых. Эти опухоли имеют более 100 гистологических подтипов и характеризуются различным клиническим течением, что затрудняет разработку стандартизированного подхода к их лечению. Несмотря на проводимую терапию, СМТ рецидивируют и часто становятся метастатическими при средней или высокой степени злокачественности [1, 2].

Высокая смертность при данной патологии обуславливает необходимость поиска прогностических биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов с риском развития рецидивов [3]. Определенный интерес в этом плане представляет система инсулиноподобных факторов роста (insulin-like growth factor, IGF) и их белков-переносчиков (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP), поскольку известно, что гормональные предшественники IGF, к которым относят пролактин и гормон роста, активно участвуют в канцерогенезе [4]. Динамика уровней тех или иных факторов роста в крови является важным информативным показателем прогрессирования злокачественного процесса [5]. Установлено, что нарушение регуляции системы IGF приводит к пролиферации раковых клеток, их миграции и устойчивости к химиотерапии [6].

Данные литературы свидетельствуют о роли IGF в развитии злокачественных новообразований различных локализаций: при раке легкого, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, колоректальном раке [7], а также раке яичников [8]. Обсуждается вопрос о важности системы IGF для оценки риска развития рака молочной железы [9] и прогноза его течения [10]. Однако данные о роли IGF и связывающих их белков при различных злокачественных патологиях довольно противоречивы, что свидетельствует о необходимости более детального изучения IGF-оси при онкологических заболеваниях.

Как следует из обзора С. Mancarella и соавт. (2021), по результатам доклинических исследований большие надежды возлагались на возможности таргетной терапии, направленной на блокирование системы IGF, однако клинический эффект был выявлен только в отношении СМТ в связи с их исключительной зависимостью от IGF-управляемых процессов. При этом ограниченная клиническая польза наблюдалась у меньшинства пациентов с СМТ, что объясняют сложностью регуляции оси IGF и множественностью ее взаимодействий с другими путями, ассоциированными с раком, которые либо потенцируют, либо компенсируют молекулярную передачу сигналов, опосредованную системой IGF [6]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования динамики компонентов этой

системы при разных вариантах течения СМТ, тем более что IGF являются важными показателями, связанными с мутациями, определяющими подтипы СМТ [11].

Неизученной остается зависимость содержания компонентов системы IGF от пола больных СМТ. При этом при разных видах экспериментальных опухолей выявлена половая специфика в динамике инсулиноподобных факторов роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) и инсулиноподобных факторов роста 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) в крови и тканях [12–14].

Цель исследования — изучение особенностей содержания компонентов системы IGF в крови пациентов обоего пола с первичными и рецидивными СМТ.

Для ее достижения были поставлены следующие задачи: 1) определить специфику содержания IGF1 и IGF2, их соотношение и уровень белка-переносчика IGFBP2 (белка 2, связывающего инсулиноподобный фактор роста) в крови у пациентов обоего пола с первичными СМТ; 2) выявить общие признаки динамики компонентов системы IGF в крови больных обоего пола с рецидивами СМТ; 3) определить половые особенности сывороточных уровней компонентов системы IGF в крови у пациентов с рецидивами СМТ.

Материалы и методы

Для проведения исследований была использована кровь 54 больных (22 мужчин и 32 женщин) с СМТ конечностей (в 96 % случаев — с липосаркомой). Были отобраны больные, возраст которых превышал 45 лет. Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 0,9$ года (от 48 до 75 лет). В исследование были включены больные с первичными СМТ (T2bN0M0) — 12 мужчин от 54 до 74 лет (средний возраст $64,3 \pm 1,3$ года) и 12 женщин от 48 до 75 лет (средний возраст $64,4 \pm 2,3$ года), а также больные, у которых наблюдались рецидивы после ранее проведенного комбинированного лечения по поводу первичных СМТ (оперативного и лучевого, закончившегося более 1 года назад) или не более 2 рецидивов СМТ (T2bN0M0) — 10 мужчин от 52 до 72 лет (средний возраст $61,4 \pm 2,0$ года) и 20 женщин от 55 до 72 лет (средний возраст $62,6 \pm 1,4$ года). Высокодифференцированные опухоли (G_1) отмечены у 27 (50 %) из 54 пациентов, в каждой из вышеперечисленных групп на них приходилось 50 % случаев. У остальных больных наблюдались низкодифференцированные (G_3) и недифференцированные (G_4) опухоли. В контрольную группу вошли 10 мужчин и 10 женщин аналогичного возраста без онкологических заболеваний (условно здоровые).

В крови пациентов, взятой до начала лечения методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost (Германия), исследовали содержание IGF1, IGF2 и IGFBP2.

Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет программ Statistica 10 и непараметрический критерий Манна–Уитни с учетом

поправки Бонферрони. При сравнении 3 групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,017$, при сравнении 4 групп — при $p < 0,0085$.

Результаты

Полученные данные представлены в виде таблиц (табл. 1 и 2); указаны медианы и значения нижнего и верхнего квартилей.

По содержанию в крови IGF1 значимых различий между мужчинами и женщинами без онкологической патологии выявлено не было ($p = 0,881$). Медиана значений уровня IGF2 условно здоровых мужчин была выше, чем женщин, на 12,6 % ($p = 0,001$), а соотношение IGF1/IGF2 значимо не различалось ($p = 0,333$).

Данные о содержании IGF1, IGF2 и их соотношении в крови мужчин представлены в табл. 1.

У мужчин зрелого и пожилого возраста с первичными СМТ уровень IGF1 был ниже, чем у доноров: у больных с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями — в 14 раз. У пациентов с высокодифференцированными опухолями содержание IGF1 было ниже, чем у доноров, лишь на 25,8 % и превышало уровень в группе $G_{3,4}$ в 10,3 раза. У мужчин с рецидивами СМТ медиана содержания IGF1 также была меньше, чем у доноров, на 40,4 %. При этом разброс данных в группе рецидивов оказался незначительным, и зависимости от степени дифференцировки опухолей не наблюдалось.

Уровень IGF2 у мужчин с первичными СМТ был также ниже, чем у доноров, но не в такой степени, как уровень IGF1: медиана оказалась меньше, чем у доноров, на 21,9 % ($p = 0,004$) и не зависела от степени дифференцировки опухоли. Иная картина наблюдалась у мужчин с рецидивами СМТ. При высокодифференцированных опухолях содержание IGF2 было выше на 9,4 %, чем у доноров ($p = 0,002$), и на 40,0 %, чем у пациентов с первичными СМТ ($p = 0,002$). Однако при низкодифференцированных и недифференцированных опухолях наблюдалось снижение этого показателя на 19,3 % ($p = 0,003$) относительно группы доноров, как и у больных с первичными СМТ. Вычисление коэффициента соотношения IGF1 и IGF2 подтвердило правильность разделения пациентов на группы в зависимости от выраженности и направленности изменений IGF при СМТ и их рецидивах. У мужчин с первичными СМТ соотношение IGF1/IGF2 было ниже, чем у доноров, почти в 9 раз только при низкодифференцированных и недифференцированных опухолях. При рецидивах СМТ оно оказалось ниже по сравнению с донорами при опухолях G_1 на 55,6 % ($p = 0,0002$), а при опухолях G_{3-4} — на 28,9 %, что было лишь на уровне тенденции к статистической значимости.

У женщин с первичными СМТ содержание IGF1 также сильно варьировало: у 4 больных наблюдались высокие значения (медиана 36,34 нг/мл), у остальных

Таблица 1. Содержание инсулиноподобных факторов роста в крови мужчин с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, Me [Q1; Q2]**Table 1.** Levels of insulin-like growth factors in blood of men with soft tissue sarcomas and their local recurrences, Me [Q1; Q2]

Группа исследуемых Studied group	IGF1, нг/мл		IGF2, нг/мл		IGF1/IGF2	
	G ₁	G ₃₋₄	G ₁	G ₃₋₄	G ₁	G ₃₋₄
Доноры Donors	98,75 [81,4; 110,8] (n = 10)		436,4 [421,6; 448,1] (n = 10)		0,225 [0,19; 0,25] (n = 10)	
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	73,30 ¹ [62,12; 84,43] (n = 6) p ₁ = 0,0414	7,12 ^{1,3} [5,4; 13,36] (n = 6) p ₁ = 0,0000; p ₃ = 0,0051	340,8 ¹ [242,1; 416,8] (n = 12) p ₁ = 0,0037		0,25 [0,16; 0,34] (n = 6) p ₁ = 0,4467	0,0255 ^{1,3} [0,016; 0,035] (n = 6) p ₁ = 0,0014; p ₃ = 0,0049
Рецидивы Recurrences	58,88 ^{1,2} [45,77; 65,25] (n = 10) p ₁ = 0,0001; p ₂ (G ₁) = 0,0505; p ₂ (G ₃) = 0,0014		477,4 ^{1,2} [459,3; 502,2] (n = 5) p ₁ = 0,0017; p ₂ = 0,0019	352,1 ^{1,3} [304,1; 356,9] (n = 5) p ₁ = 0,0027; p ₂ = 0,95; p ₃ = 0,0012	0,10 ^{1,2} [0,098; 0,126] (n = 5) p ₁ = 0,0002; p ₂ = 0,0137	0,16 ² [0,15; 0,18] (n = 5) p ₁ = 0,0721; p ₂ = 0,0081; p ₃ = 0,0216

¹Значимость различий по сравнению с донорами. ²Значимость различий по сравнению с группой первичных сарком: p₂ (G₁) – по сравнению с первичными больными с опухолью G₁; p₂ (G₃) – по сравнению с первичными больными с опухолью G₃. ³Значимость различий показателей при опухолях G₃ и G₁.

Примечание. G – степень дифференцировки опухолей. Различия считали статистически значимыми при p₁ < 0,05; p₂ < 0,017; p₃ < 0,0085.

¹Significance of differences compared to donors. ²Significance of differences compared to the primary sarcomas group: p₂ (G₁) – compared to primary patients with G₁ tumors; p₂ (G₃) – compared to primary patients with G₃ tumors. ³Significance of differences for G₃ and G₁ tumors.

Note. G – tumor differentiation grade. Differences were considered statistically significant at p₁ < 0.05; p₂ < 0.017; p₃ < 0.0085.

Таблица 2. Содержание инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (IGF1, IGF2) в крови женщин с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, Me [Q1; Q2]**Table 2.** Levels of insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF1, IGF2) in blood of women with soft tissue sarcomas and their local recurrences, Me [Q1; Q2]

Группа исследуемых Studied group	IGF1, нг/мл	IGF2, нг/мл	IGF1/IGF2
Доноры Donors	83,70 [63,23; 120,96] (n = 10)	387,5 [288,5; 400,4] (n = 10)	0,28 [0,16; 0,33] (n = 10)
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	4,14 ¹ [2,24; 34,85] (n = 12) p ₁ = 0,0001 Подгруппа с высоким уровнем IGF1: 36,34 [34,8; 37,8] (n = 4) p ₁ = 0,0317 A subgroup with a high level of IGF 1: 36,34 [34,8; 37,8] (n = 4) p ₁ = 0,0317 Подгруппа с низким уровнем IGF1: 2,24 [1,97; 4,14] (n = 8) p ₁ = 0,0001 A subgroup with low IGF1 levels: 2,24 [1,97; 4,14] (n = 8) p ₁ = 0,0001	287,3 [243,8; 310,4] (n = 12) p ₁ = 0,1208	0,0115 ¹ [0,010; 0,09] (n = 12) p ₁ = 0,0001
Рецидивы: Recurrences:			
быстро прогрессирующие fast progressing	18,27 ¹ [4,61; 34,88] (n = 10) p ₁ = 0,0003; p ₂ = 0,0915	468,5 ^{1,2} [430,4; 476,1] (n = 10) p ₁ = 0,0051; p ₂ = 0,0004	0,020 ¹ [0,010; 0,080] (n = 10) p ₁ = 0,0003; p ₂ = 0,8570

Окончание табл. 2
End of table 2

Группа исследуемых Studied group	IGF1, нг/мл	IGF2, нг/мл	IGF1/IGF2
медленно прогрессирующие slow progressing	12,14 ¹ [6,96; 19,24] ($n = 10$) $p_1 = 0,0002$; $p_2 = 0,4801$; $p_3 = 0,3008$	611,7 ^{1,2} [350,3; 700,2] ($n = 10$) $p_1 = 0,0413$; $p_2 = 0,0037$; $p_3 = 0,1306$	0,0235 ¹ [0,021; 0,036] ($n = 10$) $p_1 = 0,0002$; $p_2 = 0,4465$; $p_3 = 0,9682$

¹Значимость различий по сравнению с группой доноров. ²Значимость различий по сравнению с группой первичных сарком.³Значимость различий показателей группы медленно прогрессирующего рецидивирования по сравнению с показателями группы быстро прогрессирующего рецидивирования.**Примечание.** С учетом многомерности различия считали статистически значимыми при $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,017$; $p_3 < 0,0085$.¹Significance of differences compared to donors. ²Significance of differences compared to the primary sarcomas group. ³Significance of differences between the slowly progressing recurrence and fast progressing recurrence.**Note.** Taking into account multidimensionality, differences were considered statistically significant at $p_1 < 0.05$; $p_2 < 0.017$; $p_3 < 0.0085$.

8 больных медиана составила 2,24 нг/мл. В отличие от мужчин, у женщин с СМТ зависимости от злокачественности (степени дифференцировки) опухоли не выявлено. У всех пациенток с данной патологией медиана уровня IGF1 в крови была ниже, чем у доноров (в среднем в 20,2 раза). У пациенток с рецидивами уровень IGF1 в среднем был в 5,5 раза меньше, чем у доноров.

Мы попытались проанализировать зависимость уровня IGF1 от времени развития рецидивов. Больные были разделены на 2 подгруппы по 10 человек. При быстром процессе рецидивирования (от 1 года до 3 лет включительно) содержание IGF1 оказалось ниже, чем у доноров, в 4,6 раза, при медленном рецидивировании (>3 лет) — в 6,9 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях), однако статистически значимых различий между подгруппами не было. Уровень IGF2 у женщин с первичными саркомами существенно не изменился, в то время как при рецидивах СМТ наблюдалось его увеличение. При быстром рецидивировании уровень IGF2 был выше, чем у доноров, на 20,9 %, при медленном — на 57,8 % ($p < 0,05$ в обоих случаях), по сравнению с первичными саркомами — на 63,1 и 112,9 % соответственно ($p < 0,004$). Соотношение IGF1/IGF2 оказалось в несколько раз ниже по сравнению со значением данного коэффициента у доноров: при первичных СМТ — в 24,3 раза, при рецидивах — в 14 и 11,9 раза (при быстром и медленном рецидивировании соответственно), что отражает выраженную разнонаправленность изменения уровней IGF1 и IGF2 в крови женщин с СМТ. Интересно, что при медленном процессе рецидивирования выраженность как снижения содержания IGF1, так и увеличения содержания IGF2 была сильнее, чем при более раннем появлении рецидивов.

Данные о содержании белка-переносчика IGF (IGFBP2) представлены в табл. 3.

В отличие от IGF, уровень IGFBP2 в крови мужчин был в 2,5 раза выше, чем у женщин ($p = 0,0001$). При этом следует отметить, что именно IGFBP2 является вторым (после IGFBP3) по распространенности в крови и внеклеточной жидкости переносчиком IGF1 и IGF2 [15].

У мужчин с первичными СМТ в случае высокодифференцированных опухолей уровень IGFBP2 не отличался от этого показателя у доноров, а при низкодифференцированных и недифференцированных опухолях он превосходил его на 52 % ($p = 0,017$). При рецидивах же СМТ статистически значимо более высокое содержание IGFBP2 было характерно для высокодифференцированных опухолей. При саркомах G₃₋₄ уровень IGFBP2 в крови мужчин с рецидивами был ниже на 58,1 %, чем при саркомах G₁, и на 58,5 %, чем при первичных СМТ с той же степенью дифференцировки опухолей ($p = 0,001$ в обоих случаях).

У женщин с первичными СМТ наблюдалось более чем трехкратное превышение содержания IGFBP2 относительно доноров у всех обследованных больных вне зависимости от степени дифференцировки опухоли. Наиболее интересные изменения уровня белка-переносчика наблюдались в крови пациенток с рецидивами СМТ. Его повышение было характерно для всех больных, но выраженность зависела не только от степени дифференцировки опухоли, но и от времени появления рецидивов. При быстром рецидивировании медиана содержания IGFBP2 была в 2,6 раза выше, чем при медленном рецидивировании ($p = 0,0001$). В группах быстрого и медленного рецидивирования этот показатель оказался выше, чем в группе доноров, в 3,7 и 1,4 раза соответственно. Увеличение степени

Таблица 3. Содержание IGF-связывающего белка-переносчика IGFBP2 в крови мужчин и женщин с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, Ме [Q1; Q2]**Table 3.** Levels of IGF-binding protein 2 in blood of men and women with soft tissue sarcomas and their local recurrences, Me [Q1; Q2]

Группа исследуемых Studied group	Мужчины Men		Женщины Women			
	G ₁	G ₃₋₄	G1	G3-4	БП	МП
Доноры Donors	376,4 [273,6; 526,4] (n = 10)		152,4 [139,3; 170,4] (n = 10)			
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	398,4 [373,6; 422,8] (n = 6) p ₁ = 0,97	572,0 ¹ [532,0; 608,8] (n = 6) p ₁ = 0,0172	559,0 ¹ [511,6; 702,0] (n = 12) p ₁ = 0,0001		—	—
Рецидивы Recurrences	566,4 ^{1,2} [488,4; 622,0] (n = 5) p ₁ = 0,0232; p ₂ = 0,0053	237,2 ^{2,3} [176,8; 389,6] (n = 5) p ₁ = 0,2567; p ₂ = 0,0012; p ₃ = 0,0012	247,4 ² [68,0; 319,6] (n = 10) p ₁ = 0,2123; p ₂ = 0,0009	549,2 ^{1,3} [498,4; 590,0] (n = 10) p ₁ = 0,0014; p ₂ = 0,7423; p ₃ = 0,0051	567,2 ¹ [511,5; 590,0] (n = 10) p ₁ = 0,0000; p ₂ = 0,3877	215,8 ^{2,4} [156,2; 293,0] (n = 10) p ₁ = 0,0973; p ₂ = 0,0003; p ₄ = 0,0001

¹Значимость различий по сравнению с группой доноров. ²Значимость различий по сравнению с группой первичных сарком.³Значимость различий показателей при опухолях G₃ и G₄. ⁴Значимость различий показателей группы медленно прогрессирующего рецидивирования по сравнению с показателями группы быстро прогрессирующего рецидивирования.**Примечание.** G — степень дифференцировки опухолей; IGF — инсулиноподобный фактор роста. С учетом многомерности различия считали статистически значимыми при p₁ < 0,05; p₂ < 0,017; p₃ и p₄ < 0,0085.¹Significance of differences compared to donors. ²Significance of differences compared to the primary sarcomas group. ³Significance of differences between G₃ and G₄. ⁴Significance of differences between the slowly progressing recurrence and fast progressing recurrence.Note. G — tumor differentiation grade; IGF — insulin-like growth factor. Taking into account multidimensionality, differences were considered statistically significant at p₁ < 0.05; p₂ < 0.017; p₃ и p₄ < 0.0085.

злокачественности опухоли также сопровождалось повышением уровня IGFBP2 в крови женщин: при опухолях G₁ медиана была лишь незначительно больше, чем у доноров, а при опухолях G₃₋₄ — в 3,6 раза. Содержание белка-переносчика у больных с опухолями G₃₋₄ было в 2,2 раза выше, чем при опухолях G₁ (p = 0,005).

При анализе полученных результатов следует учитывать, что ось IGF является многоуровневой системой и состоит из лигандов IGF1 и IGF2, рецепторов IGFR1, IGFR2, 6 IGF-связывающих белков (IGFBP1–6) и 4 связанных с белком инсулиноподобного фактора роста пептидов IGFBP-Rp1–4. IGFBP3, связывающий около 75 % циркулирующего IGF1, менее проницаем для капилляров, в связи с чем быстро оборачивающийся пул IGFBP, включающий IGFBP1 и IGFBP2, считается крайне важным для модуляции биоактивности IGF [6, 16, 17]. Было показано, что, в отличие от IGFBP3, IGFBP2 способствует онкогенезу, метастазированию, экспансии раковых стволовых клеток и ангиогенезу опухоли [15]. С высокой экспрессией IGFBP2 связывают химиорезистентность рака легкого, а также рака простаты. При этом показано, что экспрессия IGFBP2

является биомаркером плохого прогноза для больных немелкоклеточным раком легкого [15]. Также установлено, что высокая экспрессия IGFBP2 коррелирует с тяжестью опухолевого процесса при детской рабдомиосаркоме [18].

По нашим данным, как у мужчин, так и у женщин с СМТ более выраженные изменения характерны для содержания IGF1 по сравнению с уровнем IGF2, что представляет особый интерес, поскольку выявлена связь между онкогенезом и нарушением регуляции именно IGF1 [17]. Высокозначимое увеличение уровня IGFBP2 было установлено в крови женщин как с первичными СМТ, так и с их рецидивами. При этом максимальная медиана этого показателя была характерна для больных с быстрым процессом рецидивирования. Результаты в этой группе не сильно различались, что свидетельствует о повышенной экспрессии белка-переносчика у всех пациенток. Таким образом, у женщин с СМТ наблюдается повышение уровня IGFBP2, а зависимость величины этого повышения от скорости процесса рецидивирования и степени злокачественности опухоли свидетельствует о том, что данный показатель может

рассматриваться в качестве биомаркера плохого прогноза, как это было постулировано при других видах злокачественной патологии [15, 18]. По мнению китайских ученых [15], IGFBP2 может благоприятствовать прогрессированию рака в связи с тем, что он, вероятно, является одним из аутокринных гормонов, активирующих передачу других сигналов (особенно фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), способствующего ангиогенезу), может регулировать эпителиально-мезенхимальный переход и играет большую роль в миграции и инвазии опухоли.

При анализе показателей системы IGF были отмечены некоторые половые различия: у мужчин наблюдалась зависимость их уровня от степени дифференцировки опухоли, тогда как у женщин уровень компонентов системы инсулиноподобных факторов роста не зависел от злокачественности новообразования. Только у мужчин при высокодифференцированных опухолях (G_1) уровни IGF1, IGF2 и IGFBP2 были статистически значимо выше, чем при опухолях G_{3-4} . Интересно, что при исследовании системы VEGF у тех

же больных была выявлена аналогичная закономерность: уровни VEGF-C и рецептора 3 васкуло-эндотелиального фактора роста (soluble vascular endothelial growth factor receptor, 3sVEGFR3) в крови мужчин зрелого и пожилого возраста с рецидивными СМТ оказались выше у пациентов с высокодифференцированными опухолями [19].

Заключение

У мужчин с опухолями G_{3-4} и всех женщин с первичными СМТ наблюдался низкий уровень IGF1 в крови. Содержание IGF2 у мужчин было ниже, а содержание IGFBP2 у женщин выше по сравнению с донорами. Для всех пациентов с рецидивами СМТ были характерны низкие уровни IGF1 в крови. У мужчин с рецидивами более высокий, чем у женщин, уровень IGF1 в крови сочетался с более низкими уровнями IGF2 и IGFBP2 при рецидивных опухолях G_{3-4} . У женщин с рецидивами максимально низкое содержание IGF1 сочеталось с повышением уровня IGF2 и более низким, чем у мужчин, уровнем IGFBP2 в крови при опухолях G_1 .

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):200–29. DOI: 10.3322/caac.21605
- Roszik J., Mustachio L.M., Livingston J.A. et al. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(20):5249. DOI: 10.3390/cancers13205249
- Pillozzi S., Bernini A., Palchetti I. et al. Soft tissue sarcoma: an insight on biomarkers at molecular, metabolic and cellular level. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):3044. DOI: 10.3390/cancers13123044
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования* 2013;7(3):560–4.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. The level of sex hormones and prolactin in the tissue of malignant breast tumors in patients of different ages. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2013;7(3):560–4. (In Russ.).
- Франциянц Е.М., Саманева Н.Ю., Владимиров Л.Ю. и др. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местно-распространенным раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии. *Южно-российский онкологический журнал* 2021;2(3):6–12. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-1
- Franzyants E.M., Khamaneva N.Yu., Vladimirova L.Yu. et al. The content of growth and progression factors in the blood of patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *Yuzhno-rossijskij onkologicheskij zhurnal = South Russian Journal of Oncology* 2021;2(3):6–12. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-1
- Mancarella C., Morriane A., Scotlandi K. Unraveling the IGF system interactome in sarcomas exploits novel therapeutic options. *Cells* 2021;10(8):2075. DOI: 10.3390/cells10082075
- Cao J., Yee D. Disrupting insulin and IGF receptor function in cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):555. DOI: 10.3390/ijms22020555
- Majchrzak-Bacmańska D., Malinowski A., Głowacka E., Wilczyński M. Does IGF-1 play a role in the biology of ovarian cancer? *Ginekologia Polska* 2018;89(1):13–9. DOI: 10.5603/GPa.2018.0003
- Rodríguez-Valentín R., Torres-Mejía G. et al. Energy homeostasis genes modify the association between serum concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 and breast cancer risk. *Sci Rep* 2022;12(1):1837. DOI: 10.1038/s41598-022-05496-1
- Kalldesøe L., Dragsted L.O., Hansen L. et al. The insulin-like growth factor family and breast cancer prognosis: A prospective cohort study among postmenopausal women in Denmark. *Growth Horm IGF Res* 2019;4:33–42. DOI:10.1016/j.ghir.2018.12.003
- Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8
- Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V. et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the heart in rats in experimental diabetes mellitus, growing Guerin's carcinoma and under their combination. *Cardiometry* 2021;18:138–44. DOI: 10.18137/cardiometry.2021.18.138144
- Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в печени крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте аденокарциномы тела матки и их сочетании. *Бюллетень сибирской медицины* 2022;21(2):129–36. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-129-136
- Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V. et al. Insulin-like growth factors and their carrier proteins in the liver of rats with experimental diabetes, malignant growth of uterine adenocarcinoma and their combination. *Byulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(2):129–36. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-129-136
- Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в почках крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте

- и их сочетании. Бюллетень сибирской медицины 2022;21(3):112–9. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-112-119
- Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V. et al. Insulin-like growth factors and their carrier proteins in kidneys of rats with experimental diabetes, malignant tumor, and their combination. Byulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine 2022;21(3):112–9. (In Russ.). DOI: /10.20538/1682-0363-2022-3-112-119
15. Tang D., Yao R., Zhao D. et al. Trichostatin A reverses the chemoresistance of lung cancer with high IGFBP2 expression through enhancing autophagy. Sci Rep 2018;8:3917. DOI: 10.1038/s41598-018-22257-1
16. Kashyap M.K. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers. Tumour Biol 2015;36(11):8247–57. DOI: 10.1007/s13277-015-3972-3
17. Pohlman A.W., Moudgalya H., Jordano L. et al. The role of IGF-pathway biomarkers in determining risks, screening, and prognosis in lung cancer. Oncotarget 2022;13:393–407. DOI: 10.18632/oncotarget.28202
18. Tombolan L., Orso F., Guzzardo V. et al. High IGFBP2 expression correlates with tumor severity in pediatric rhabdomyosarcoma. Am J Pathol 2011;179:2611–24. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.07.018.
19. Каплиева И.В., Жукова Г.В., Сагателян С.А. и др. Особенности содержания некоторых компонентов системы сосудистых эндотелиальных факторов роста в крови мужчин зрелого и пожилого возраста с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Современные проблемы науки и образования 2022;3:96.
- Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Sagatelyan S.A. et al. Features of the content of some components of the vascular endothelial growth factor system in the blood of mature and elderly men with primary and recurrent soft tissue sarcomas. Modern problems of science and education 2022;3:96. (In Russ.).

Вклад авторов

И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
С.А. Сагателян: сбор материала для исследования, предоставление информации о больных;
Е.М. Франциянц: редактирование;
Л.Н. Вашченко: диагностика, определение плана лечения больных;
Ю.А. Погорелова: выполнение иммуноферментативного анализа;
Л.А. Немашкалова: подготовка проб для исследования;
Т.В. Аушева: проведение операций, послеоперационное курирование больных;
П.В. Черногоров: проведение операций, послеоперационное курирование больных;
Л.К. Трепитаки: статистическая обработка результатов;
Е.А. Шейко: сбор данных по инсулиноподобным факторам при раке;
О.В. Пандова: сбор данных, определение неврологического статуса больных.

Authors' contribution

I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the results obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
I.V. Kaplieva: development of the concept and design of the study, editing;
S.A. Sagatelyan: collecting material for research, providing information about patients;
E.M. Frantsiyants: editing;
L.N. Vashchenko: diagnosis, determination of the treatment plan for patients;
Yu.A. Pogorelova: performing enzyme immunoassay;
L.A. Nemashkalova: preparation of samples for research;
T.V. Ausheva: conducting operations, postoperative supervision of patients;
P.V. Chernogorov: conducting operations, postoperative supervision of patients;
L.K. Trepitaki: statistical processing of results;
E.A. Sheiko: data collection on insulin-like factors in cancer;
O.V. Panova: data collection, determination of the neurological status of patients.

ORCID авторов / ORCIDofauthors

И.А. Горошинская / I.A. Goroshinskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>
И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>
С.А. Сагателян / S.A. Sagatelyan: <https://orcid.org/0000-0003-2854-8716>
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
Л.Н. Вашченко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>
Ю.А. Погорелова / Yu.A. Pogorelova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>
Л.А. Немашкалова / L.A. Nemashkalova: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>
Т.В. Аушева / T.V. Ausheva: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>
П.В. Черногоров / P.V. Chernogorov: <https://orcid.org/0000-0002-1202-497X>
Л.К. Трепитаки / L.K. Trepitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>
Е.А. Шейко / E.A. Sheiko: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>
О.В. Пандова / O.V. Pandova: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.09.2022. **Принята к публикации:** 05.10.2022.

Article submitted: 01.09.2022. **Accepted for publication:** 05.10.2022.