

СИСТЕМА ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ

Н.Е. Кушлинский

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией клинической биохимии,
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (Москва)
E-mail: biochimia@yandex.ru

Е.С. Герштейн

д.б.н., профессор, лаборатория клинической биохимии,
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (Москва)

В.Д. Ермилова

к.м.н., вед. науч. сотрудник, патологоанатом, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (Москва)

Д.Н. Кушлинский

к.м.н., хирург-онкогинеколог, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (Москва)

С.В. Хохлова

д.м.н., ст. науч. сотрудник, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (Москва)

Я.З. Плиева

гинеколог, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

И.В. Терешкина

к.м.н., гинеколог, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Н.А. Огнерубов

д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, топографической анатомии и оперативной хирургии,
Тамбовский государственный университет им. Г.А. Державина
E-mail: ognerubov_n.a.@mail.ru

Представлен анализ современных данных литературы и результаты собственных исследований клинической значимости системы инсулиноподобных факторов роста (IGF) (рецепторов, лигандов, IGF-связывающих белков сыворотки крови) в норме и у больных различными новообразованиями яичников. Обсуждается связь ключевых компонентов системы IGF с развитием рака яичников, прогнозом заболевания и возможностью анти-IGF терапии в лечении этих больных.

Ключевые слова: IGF, IGFBP, рак яичников.

Сигнальная система инсулиноподобных факторов роста (IGF) играет важную роль при различных злокачественных опухолях, в том числе и раке яичников [1–5]. Эта сигнальная система занимает одно из ключевых мест в регуляции эмбрионального роста и специфической дифференцировки большинства тканей взрослого организма (табл. 1).

Ключевые лиганды данной системы — инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типов (IGF-I и IGF-II), которые представляют собой полипептиды, высокомолекулярные друг другу и инсулину. Они синтезируются в печени и некоторых других тканях под влиянием гормона роста гипофиза и воздействуют на периферические ткани, распространяясь по организму с кровью (центральный или эндокринный механизм действия). IGF-I и IGF-II синтезируются также клетками различных опухолей и являются ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток. Система реализации эффектов IGF

помимо самих IGF-лигандов включает рецепторы и шесть типов связывающих белков крови (IGFBP), которые образуют сложнорегулируемую сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток.

Клеточные эффекты IGF опосредуются двумя типами специфических IGF-рецепторов, а также рецепторами инсулина. Медиатором первичного ответа всех IGF считают рецептор IGF 1-го типа (IGF-IR), который экспрессируется на всех типах клеток, кроме гепатоцитов и Т-лимфоцитов, и является важным элементом обеспечения нормального развития организма. Эмбрионы мышей, лишённые IGF-IR, имеют дефекты развития легких, кожи, костей, неврологические нарушения [6]. Показано, что IGF-IR вовлечен в механизмы злокачественного роста [5, 7, 8]. Он действует различными способами, контролируя специфические функции клеток (митоз, поглощение субстрата, метаболическую активность, апоптоз).

Таблица 1. Основные свойства и функции IGF и IGF-связывающих белков крови в физиологических условиях

Белок	Происхождение	Регуляторы экспрессии	Функция
IGF-I	Печень, кости и некоторые другие ткани	Гормоны, факторы роста, цитокины, питание, курение, физическая нагрузка	Регулирует эмбриональный рост и специфическую дифференцировку взрослых тканей. Участвует в регуляции пролиферации, трансформации и апоптоза
IGF-II	Печень, почки, кости и некоторые другие ткани	Опухоль-супрессорные белки, гипоксические факторы и др.	Функционирует в основном в процессе эмбрионального роста
IGFBP-1	Печень, децидуальная оболочка	Инсулин, стероиды	Препятствует взаимодействию с клеточными рецепторами
IGFBP-2	ЦНС	Инсулин, метаболические процессы	Препятствует взаимодействию с клеточными рецепторами
IGFBP-3	Разные ткани	Гормон роста, ПТГ, цитокины, р53, стероиды	Основное депо IGF-I и IGF-II в сыворотке крови
IGFBP-4	Кости, ЦНС, простата	Витамин D, ПТГ	Препятствует взаимодействию с клеточными рецепторами
IGFBP-5	Почки, кости, молочная железа	Гормон роста, пролактин, витамин D	Ингибирует эффекты IGF
IGFBP-6	Яичники, простата	Гормон роста, ФСГ	Препятствует взаимодействию с клеточными рецепторами. Регулирует активность IGF-II

IGF-IR принадлежит к большому семейству рецепторных тирозинкиназ (R-ТК), но отличается тем, что существует на поверхности клетки как ковалентная димерная структура и нуждается в перестройке доменов при активации, в то время как другие R-ТК димеризуются или олигомеризуются при связывании с лигандом для запуска активации рецептора. α -Субъединица IGF-IR содержит участок связи с IGF-I, а β -субъединица содержит внутриклеточный домен R-ТК, который критичен для передачи большинства нижележащих сигналов. Лиганды IGF-IR (IGF-I, IGF-II, инсулин) способны связываться с ним конкурентно с разным сродством. Так же как и IGF-I, IGF-II имеет собственный рецептор IGF-IRR, который представляет собой катион-независимый маннозо-6-фосфатный рецептор (M6P/IGF-IRR), однако его роль в реализации эффектов IGF пока неясна [5]. Рецептор IGF-IRR не проявляет тирозинкиназной активности. Инсулин не может связываться с IGF-IRR, а IGF-I может, но с меньшим сродством, чем IGF-II. IGF-IRR участвует в интернализации и деградации IGF-II, снижая таким образом его потенциальный митогенный эффект. Также IGF-IRR может действовать, как IGFBP для IGF-II, поскольку расщепленная форма IGF-IRR может быть найдена в кровотоке. Циркулирующие в крови IGF взаимодействуют с высокоаффинными связывающими белками (IGFBP), модулирующими их биологиче-

скую доступность и активность несколькими способами: осуществляют перенос IGF из периферической крови к тканям-мишеням; поддерживают резервный уровень IGF в крови; потенцируют или ингибируют эффекты IGF, а также опосредуют IGF-независимые биологические эффекты [4]. Также IGFBP обеспечивают сохранение резервного уровня IGF во внеклеточном матриксе некоторых тканей. Так, IGFBP-1, -2, -4 и -6 ингибируют эффекты IGF, предотвращая их связывание с рецепторами клеточной поверхности.

В то же время в циркуляторном русле IGF-I и IGF-II находятся в основном в комплексе с IGFBP-3, который присутствует в сыворотке крови в наибольшей из всех IGFBP концентрации и обладает наибольшим сродством к обоим IGF. Более того, IGFBP-3 подавляет не только митогенное действие IGF, но и их антиапоптотические эффекты. Он был обнаружен в ядрах некоторых клеток, что свидетельствует о его непосредственном участии в регуляции транскрипции, но до сих пор неясно, каким образом внеклеточный IGFBP-3 оказывается внутри клетки [9]. Внутриклеточная локализация продемонстрирована также и для IGFBP-5, причем этот белок обнаружен как в ядре, так и в цитоплазме клеток рака молочной железы (РМЖ) [10].

Дальнейшие исследования показали, что биологическая активность IGFBP-5 зависит от его ло-

кализации: цитоплазматический белок активирует пролиферацию и подвижность клеток, а ядерный – нет [11]. IGFBP-2 также обладает независимой от лигандов активностью, но она опосредуется взаимодействием с интегринами клеточной поверхности [12]. Еще один механизм независимой активности в клетках обнаружен для IGFBP-4 – этот белок физически взаимодействует с рецептором Wnt, компонентом одного из важных сигнальных путей, и ингибирует его активацию [13]. Особое место занимает IGFBP-6, так как он взаимодействует преимущественно с IGF-II и регулирует его активность [14]. В различных физиологических условиях IGFBP могут как стимулировать, так и подавлять эффекты IGF, либо продлевая время полужизни факторов роста, либо конкурируя с рецепторами за их связывание. Активность самих IGFBP и опосредованно клеточные эффекты IGF регулируются специфическими протеазами, в частности, сериновыми протеазами и матриксными металлопротеиназами (ММП), которые увеличивают биодоступность IGF, гидролизуя IGFBP до небольших фрагментов, обладающих меньшим сродством к IGF [15].

СИСТЕМА ИФР ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ

Экспрессия, механизмы передачи сигнала и роль различных компонентов IGF/IGFBP/IGF-рецепторной системы в функционировании овариальных фолликулов в норме достаточно хорошо изучены у людей и некоторых видов млекопитающих. Исследования *in vitro* и генетические подходы с использованием выключения генов, кодирующих определенные белки семейства IGF, продемонстрировали, что эти факторы роста являются ключевыми интраовариальными регуляторами таких важных этапов развития фолликулов, как рост, селекция, атрезия, клеточная дифференцировка, стероидогенез, созревание ооцита и экспансия клетками его оболочки [16–18]. Некоторые из этих эффектов осуществляются IGF независимо от гонадотропинов или синергически с ними, хотя для реализации большинства из них участие гонадотропинов необходимо [19]. Фактически IGF считаются партнерами гонадотропинов в реализации их эффектов. Показано, что препараты и химические вещества, нарушающие эндокринную функцию яичников, оказывают негативное воздействие на активность и передачу сигнала IGF в клетках

фолликулов, влияя на их развитие, стероидогенез и качество ооцита. Циклическое формирование здоровых ооцитов и адекватный стероидогенез в гранулезных и тека-клетках яичников зависят от целого комплекса факторов, в том числе и от четкости функционирования интраовариальной IGF-сигнальной системы. Разрушение хотя бы одного из компонентов этой системы может привести к неправильному развитию фолликула и нарушению его функции. На органных культурах продемонстрировано, что IGF-I и инсулин, действуя через PI3K/Akt-сигнальную систему, способствуют гиперпластическим изменениям ткани яичников и снижают уровень антимюллера гормона, но эти изменения могут быть устранены с помощью ингибиторов PI3K [20]. В то же время показано, что индуцированное тамоксифеном повышение внутриклеточного уровня IGF-I происходит параллельно с повышением уровня антимюллера гормона и оказывает радиопротекторное действие, способствуя сохранению и восстановлению фертильности при облучении яичников [21]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что в клетках рака яичников присутствуют все компоненты, необходимые для реализации аутокринного механизма действия IGF-I и IGF-II [22, 23]. Показано, что белки семейства IGF стимулируют не только пролиферативную, но и инвазивную и ангиогенную активность клеток рака яичников, а IGFBP, напротив, оказывают подавляющее действие на эти процессы [24]. Экспрессия компонентов системы IGF влияет также на чувствительность и/или резистентность культивируемых клеток рака яичников к таксолу и другим химиопрепаратам [25–28].

В табл. 2 суммированы данные различных исследовательских групп, изучавших изменение экспрессии отдельных компонентов системы IGF в опухолях больных раком яичников. Полученные результаты неоднозначны, а число обследованных групп пациентов и использованные методы существенно различаются. Преимущественно определяли уровень экспрессии соответствующих мРНК.

Впервые экспрессия мРНК IGF-I в клетках рака яичников была описана в 1991 г. [29]. Авторы также обнаружили в этих клетках экспрессию нескольких IGFBP и IGF-IR. Таким образом, было продемонстрировано наличие в клетках рака яичников всех компонентов, необходимых для аутокринного функционирования IGF-сигнальной системы.

Таблица 2. Изменения экспрессии компонентов системы IGF в ткани рака яичников

Компонент системы IGF	Обследованные пациенты	Изменение	Ссылка
мРНК и белок IGF-I	215 больных эпителиальным раком яичников	Увеличение	Brokaw J. et al., 2007 [34]
мРНК IGF-I, IGF-IR и нескольких нижележащих эффекторов	64 больных эпителиальным раком яичников	Увеличение	Spentzos D. et al., 2007 [35]
мРНК IGF-II	109 больных эпителиальным раком яичников	Увеличение	Sayer R.A., 2005 [36]
мРНК IGF-II	215 больных эпителиальным раком яичников	Увеличение	Lu L. et al., 2006 [37]
Белок IGFBP-3	128 больных светлоклеточной карциномой	Увеличение	Kobel M. et al., 2009 [40]
Белок IGFBP-3	147 больных эпителиальным раком яичников	Снижение	Katsaros D. et al., 2001 [41]
Белок IGFBP-3	35 больных эндометриоидным раком	Снижение	Torng P.L. et al., 2008 [42]
мРНК IGFBP-2	113 больных эпителиальным раком яичников	Увеличение	Lancaster J.M. et al., 2006 [43, 44]

Две другие группы исследователей представили данные об экспрессии мРНК рецепторов IGF и рецепторов инсулина в опухолях больных раком яичников [30], а позднее эти данные были подтверждены иммуногистохимически [31]. Оказалось, однако, что IGF-R локализованы преимущественно не на эпителиальных клетках рака яичников, а на клетках опухолевой стромы, окружающей сосуды. В связи с этим было высказано предположение, что именно стромальные клетки являются мишенью IGF в ткани рака яичников.

Тогда же впервые было показано, что при злокачественных новообразованиях яичников содержание IGF-I в кистозной жидкости выше, чем при доброкачественных новообразованиях [32, 33]. Эти данные неоднократно подтверждали в более поздних исследованиях. Группой ученых опубликованы результаты количественного ПЦР-исследования экспрессии IGF-I и IGF-R1 в свежемороженых образцах опухолей больных раком и доброкачественными новообразованиями яичников, свидетельствующие о том, что экспрессия мРНК обоих белков положительно взаимосвязана, повышена в злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными, а также увеличена в опухолях с неблагоприятными прогностическими характеристиками [22].

Серьезное исследование роли IGF-сигнальной системы при раке яичников проведено [34]. Основываясь на том, что уровень IGF-I в ткани регулируется как эндокринным, так и ауто/паракринным способами, авторы одновременно исследовали со-

держание мРНК IGF-I, отражающее преимущественно локальный тип регуляции, и содержание соответствующего белка, являющееся результирующей эндогенного синтеза и экзогенного поступления IGF-I, синтезированного в других органах и тканях.

Они также изучали полиморфизм гена IGF-I у 215 больных раком яичников. Использовали метод ПЦР в режиме реального времени для оценки экспрессии мРНК, иммуноферментный метод для определения содержания свободного и связанного IGF в цитозолях опухолей и анализ размера фрагментов ДНК для оценки полиморфизма по динуклеотидным СА повторам. Оказалось, что СА-полиморфизм гена IGF-I незначительно влияет на экспрессию этого гена, но не влияет на опухолевую прогрессию. Высокий уровень свободного IGF-I в ткани рака яичников был ассоциирован с повышенным риском прогрессирования заболевания (отношение риска (ОР) 2,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,22–3,50) независимо от его клинико-морфологических характеристик. Такая же, но менее выраженная взаимосвязь была продемонстрирована и для мРНК IGF-I. Наибольший риск прогрессирования наблюдали у женщин, в опухолях которых одновременно были повышены уровни мРНК и белка IGF-I (высокий риск (HR, high risk) 2,13; 95%ДИ: 1,13–3,95). Авторы пришли к заключению, что IGF-I играет важную роль в клиническом течении рака яичников, причем в регуляции его активности участвуют как ауто/паракринные, так и эндокринные механизмы.

Аналогичные данные получили авторы [35], исследовавшие экспрессию генов сигнального пути, регулируемого IGF, в опухолях 64 больных распространенным раком яичников методом микрочипирования. Были выделены две подгруппы генов, находящихся в сигнальной цепочке, соответственно выше (семейство IGF – сами факторы роста и связывающие белки 1–7-го типов) и ниже (различные сигнальные молекулы) рецептора IGF-IR. Методом пошагового анализа показано, что экспрессия генов IGF-II и IGFBP-4 связана с выживаемостью пациентов: чем выше экспрессия этих генов, тем лучше показатели выживаемости. В то же время такие гены, как IGF-I, IGF-IR и некоторые нижележащие эффекторы были, напротив, гиперэкспрессированы в опухолях больных с неблагоприятным прогнозом выживаемости. Методом иерархического создания кластеров удалось выделить в обеих мультигенных подгруппах дискриминанты, позволяющие разделить пациентов на группы с относительно благоприятным (медиана выживаемости – 63 мес.) и неблагоприятным (медиана выживаемости – 33 мес. для генов семейства IGF и 41 мес. – для генов IGF-сигнальной системы) прогнозом.

В ряде исследований показано, что экспрессия IGF-II является значимым фактором прогноза рака яичников. Ученые, определявшие экспрессию мРНК этого фактора роста в опухолях 109 больных методом количественной ПЦР в режиме реального времени, показали, что в клетках рака яичников экспрессия гена IGF-II в 300 раз выше, чем в клетках нормального поверхностного эпителия яичников [36]. Повышенная экспрессия IGF-II ассоциирована с распространенным процессом, низкой дифференцировкой опухоли и субоптимальным циторедуктивным хирургическим вмешательством. Кроме того, при многофакторном анализе высокая экспрессия гена IGF-II оказалась независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости больных раком яичников.

В похожем исследовании, включавшем 215 больных, наблюдаемых в среднем в течение 31 мес. после операции, также продемонстрирована более высокая экспрессия IGF-II в опухолях с неблагоприятными прогностическими показателями (поздняя стадия, низкая степень дифференцировки, серозный гистологический тип, большая остаточная опухоль) [37]. Риск прогрессирования для больных с высокой экспрессией был повышен, од-

нако прогностическое значение этого показателя при многофакторном анализе снижалось.

В недавно опубликованной работе этой же исследовательской группы было изучено влияние однонуклеотидного полиморфизма гена IGF-II rs4320932, ассоциированного с повышенным риском развития рака яичников, на экспрессию этого гена в опухоли и выживаемость 212 первичных больных раком яичников [38]. Оказалось, что С-аллель rs4320932, ассоциированная со сниженным риском рака яичников, была связана с повышенным риском рецидивирования и смерти среди заболевших пациентов: ОР 3,05 (1,47–6,37) и 3,28 (1,64–6,57) соответственно. Обнаружена также взаимосвязь этого аллельного варианта с клинико-морфологическими характеристиками рака яичников и ответом на химиотерапию, но не с уровнем экспрессии мРНК IGF-II. Установлено, что на выживаемость больных раком яичников влияет не только уровень экспрессии IGF-II и аллельный полиморфизм его гена, но и такие постгеномные изменения, как уровень промотор-специфичного метилирования гена IGF-II, влияющего на транскрипцию и синтез соответствующего белка [39]. Используя комплекс молекулярно-биологических методов оценки метилирования и уровня экспрессии генов, а также тест ELISA для оценки содержания белка IGF-II в опухолях 211 больных раком яичников, авторы данного исследования показали, что характер и соотношение метилирования различных промоторов взаимосвязаны со степенью дифференцировки опухоли, размером остаточной опухоли и ответом на лечение. В исследовании [37] оценена экспрессия гена IGFBP-3 и показано, что она повышена в менее агрессивных опухолях, но прогностического значения для IGFBP-3 не обнаружено.

В то же время авторы [40] иммуногистохимически обследовавшие 475 больных карциномами яичников различного гистологического строения, обнаружили, что экспрессия белка IGFBP-3 в опухоли является фактором неблагоприятного прогноза светлоклеточного (ОР 2,9; 95% ДИ 1,4–5,8), но не других гистологических типов рака яичников.

Не только снижение экспрессии IGFBP-3 в клетках рака яичников по сравнению с нормальным эпителием, но и неблагоприятное прогностическое значение низкой экспрессии этого белка в опухолях продемонстрировано также в других работах [41, 42].

Lancaster J.M. et al. [43, 44] исследовали роль IGFBP-2 при раке яичников. Сначала методом анализа с применением микрочипов они продемонстрировали, что экспрессия мРНК этого белка повышена в клетках рака по сравнению с нормальным эпителием [43]. Затем они более детально изучили его роль в патогенезе заболевания, сопоставив экспрессию мРНК в ткани с уровнем IGFBP-2 в сыворотке крови 42 больных эпителиальным раком яичников, 26 больных доброкачественными опухолями и 10 здоровых женщин [44]. В этом исследовании подтверждено 38-кратное увеличение экспрессии мРНК IGFBP-2 в ткани рака по сравнению с нормальным эпителием яичников и продемонстрировано достоверное увеличение уровня IGFBP-2 в сыворотке крови больных ранним и распространенным раком яичников по сравнению с контролем и больными доброкачественными гинекологическими заболеваниями.

Обнаружено, что уровень экспрессии IGF и IGFBP в клетках рака яичников влияет на его чувствительность к противоопухолевой терапии. Так, в работе [27] на клеточных культурах показано, что клетки с повышенной экспрессией IGF-II резистентны к таксолу, но их чувствительность может быть восстановлена с помощью ингибиторов активности IGF-сигнального пути. При иммуногистохимическом исследовании опухолей 115 больных эпителиальным раком яичников обнаружено, что повышенная экспрессия IGF-II ассоциирована с распространенным процессом, низкой дифференцировкой опухоли и меньшей безрецидивной выживаемостью пациенток, получавших химиотерапию, включавшую таксол. В другом экспериментальном и клинико-лабораторном исследовании продемонстрировано, что уровень экспрессии некоторых IGFBP в ткани рака яичников влияет на его

чувствительность к эстрогенам [45]. Выяснилось, что опухоли с высокой экспрессией IGFBP-3 и IGFBP-5 и низкой экспрессией IGFBP-4 лучше реагируют на лечение летрозолом, чем опухоли с низкой экспрессией IGFBP-3 и -5 и повышенной экспрессией IGFBP-4. Мониторинг эффекта проводили по уровню СА-125 в сыворотке крови. В то же время уровень экспрессии IGFBP-1, -2 и -6 не влиял на гормональную чувствительность рака яичников.

Большое внимание уделяется также исследованию роли IGF и IGFBP, циркулирующих в периферической крови (табл. 3).

В частности, продемонстрировано увеличение уровня IGFBP-2 в сыворотке крови больных раком яичников, коррелирующее с уровнем СА-125 [46, 53]. Однако Baron-Hay S. et al. [47], определив содержание IGFBP-2 в сыворотке крови 99 больных раком яичников до начала лечения, на фоне адьювантной химиотерапии, через 6 мес. после операции и во время рецидива, не выявили корреляции уровня IGFBP-2 с уровнем СА-125, но показали, что пациентки с наиболее высоким показателем IGFBP-2 до лечения имеют более короткий безрецидивный период, чем больные с более низкими уровнями маркера. По данным этих авторов, в первую неделю после операции исходно повышенный по сравнению с нормой уровень IGFBP-2 еще более увеличивался, он был выше у больных с неполным удалением опухоли по сравнению с радикально оперированными пациентками, а также нормализовался у больных без признаков прогрессирования заболевания и оставался высоким у женщин, у которых в будущем развился рецидив. Таким образом, в данном исследовании достаточно убедительно продемонстрирована прогностическая значимость сывороточного уровня IGFBP-2 у больных раком яичников.

Таблица 3. Содержание IGF и IGFBP в периферической крови больных эпителиальным раком яичников

Компонент системы IGF	Обследованные пациенты	Изменение	Ссылка
IGFBP-2	20 больных	Увеличение	Flyvbjerg A. et al., 1997 [46]
IGFBP-2	99 больных до и после операции	Увеличение	Baron-Hay S. et al., 2004 [47]
IGF-I	59 больных	Снижение	Dal Maso L. et al., 2004 [48]
IGF-I	28 больных	Достоверных изменений нет	Bese T. et al., 2001 [49]
IGF-I	132 больных моложе 55 лет	Увеличение	Lukanova A. et al., 2002 [50]
IGF-I	214 больных моложе 55 лет	Увеличение	Peeters P.H. et al., 2007 [51]
IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3	132 больных	Достоверных изменений нет	Tworoger S.S. et al., 2002 [52]

В большинстве ретроспективных исследований показано, что уровень IGF-I в сыворотке крови больных раком яичников снижен по сравнению с нормой [23, 54, 55]. Исключение составляют два исследования, в которые вошли только женщины в возрасте до 55 лет [50, 51]. В них показано, что в этой возрастной группе больных раком яичников уровень IGF-I был повышен по сравнению с нормой.

Уровень IGF-II в сыворотке крови больных раком яичников практически не изучен. Несмотря на большое количество когортных исследований, вопрос о влиянии сывороточных концентраций компонентов системы IGF на риск развития рака яичников остается спорным. Некоторые эпидемиологические исследования свидетельствуют о связи высоких сывороточных уровней IGF-I и высокого соотношения IGF-I/IGFBP-3 в сыворотке

крови с риском развития рака яичников в определенных возрастных группах [51, 56]. Однако совместный анализ данных трех когортных исследований не подтвердил влияния уровня компонентов системы IGF в сыворотке крови на риск развития рака яичников [52].

Нами проведен сравнительный анализ содержания IGF-I и II и IGFBP-1, -2 и -3 в сыворотке крови и опухолях больных различными новообразованиями яичников и их взаимосвязи с клинико-морфологическими особенностями заболевания [57].

На начальном этапе статистического анализа сравнили содержание IGF и IGFBP в сыворотке крови больных доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников и женщин контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4. Содержание IGF-I, IGF-II и IGFBP-1, -2, -3 в сыворотке крови больных раком, доброкачественными и пограничными опухолями яичников, нг/мл

Обследованные группы	N	IGF-I	IGF-II	IGFBP-1	IGFBP-2	IGFBP-3
Контроль (группа 0)	33	120 104–160	855 618–1158	4,21 2,09–10,5	144 123–224	4788 4160–5550
Больные доброкачественными опухолями яичников (группа 1)	12	130 82,9–184	772 687–874	2,49 0,54–5,52	202 170–222	1367 1185–1855
Больные пограничными опухолями яичников (группа 2)	11	124 82,7–162	883 633–1171	5,52 0,52–11,0	929 268–1121	1567 1110–2341
Больные раком яичников (группа 3)	44	86,3 56,5–120	770 638–1199	16,7 6,8–36,9	913 564–1861	1027 0–1935

Примечание: представлены медианы и квартили (25–75%). IGF-I – $p_{0vs3}=0,0016$; $p_{1vs3}=0,021$; $p_{2vs3}=0,03$. IGFBP-1 – $p_{0vs3}=0,04$; $p_{1vs3}=0,0003$; $p_{1vs3}=0,0005$; $p_{2vs3}=0,011$. IGFBP-2 – $p_{0vs2}=0,0009$; $p_{0vs3}=0,00001$; $p_{1vs2}=0,012$; $p_{1vs3}=0,001$.

Обнаружено достоверное снижение медианного уровня IGF-I и увеличение уровня IGFBP-1 в сыворотке крови больных раком яичников по сравнению с другими группами, тогда как уровень IGF-II был практически одинаковым во всех группах. Уровень IGFBP-2 был повышен в сыворотке крови больных раком и пограничными опухолями яичников как по сравнению с контролем, так и в сравнении с группой больных доброкачественными новообразованиями. Он также был выше у больных пограничными опухолями по сравнению с пациентками с доброкачественными новообразованиями. Наиболее высокий уровень IGFBP-3 выявлен в сыворотке крови женщин контрольной группы, а самый низкий – у больных раком яичников. Однако достоверных различий между группами не выявлено, и в целом тенденция не достигала уровня статистической значимости

($p=0,059$). Аналогичные изменения уровня IGF-I наблюдали у больных другими опухолями репродуктивной системы: РМЖ [58] и раком шейки матки [59, 60]. Выявленные закономерности соответствуют данным литературы о содержании IGF-I и IGFBP в сыворотке крови больных раком яичников [49, 61], но так же как и эти данные, находятся в определенном противоречии с результатами некоторых эпидемиологических исследований, свидетельствующих о связи высоких сывороточных уровней IGF-I с риском развития рака яичников в определенных возрастных группах.

Следует еще раз подчеркнуть, что совместный анализ данных трех когортных исследований не подтвердил влияния компонентов системы IGF на риск развития рака яичников [52]. Выявлена отрицательная корреляционная связь уровня IGF-I в сыворотке крови всех больных новообразова-

ями яичников с уровнями IGFBP-1 ($r=-0,45$; $p=0,0004$) и IGFBP-2 ($r=-0,43$; $p=0,008$) и положительная взаимосвязь уровней IGF-I и IGFBP-3 ($r=0,57$; $p=0,00004$). Уровни IGFBP-1 и IGFBP-2 также положительно коррелировали между собой ($r=0,65$; $p=0,00002$). Аналогичные взаимосвязи обнаружены и при анализе группы больных раком яичников. В то же время в сыворотке крови женщин контрольной группы не выявлено взаимосвязи уровня IGF-I ни с одним из изученных IGFBP, тогда как уровень IGF-II положительно коррелировал с уровнем IGFBP-3. Совокупность этих данных свидетельствует о нарушении баланса между IGF и связывающими их белками крови у больных раком и другими новообразованиями яичников и косвенно отражает различную роль IGFBP-1 и -2, с одной стороны, и IGFBP-3, с другой, в регуляции биодоступности IGF.

Потенциально значимыми серологическими маркерами рака яичников оказались только IGFBP-1 и IGFBP-2, уровень которых повышен у больных раком (оба маркера) и пограничными опухолями (IGFBP-2).

Для оценки диагностической значимости рассчитали их чувствительность при различных уровнях специфичности. Оказалось, что чувствительность IGFBP-1 при приемлемом уровне специфичности ($\geq 70\%$) составляет не более 61%, тогда как IGFBP-2 обладает достаточно высокой чувствительностью (76–95%) при специфичности 95–70%. Оптимальным пороговым уровнем этого маркера стал, по данным этого пилотного исследования, показатель 320 нг/мл, при котором и чувствительность, и специфичность составили 90%. В даль-

нейшем мы расширили группу больных раком яичников до 74 и группу контроля – до 77 человек и по результатам анализа полученных данных с помощью кривых ROC уточнили пороговый уровень IGFBP-2, который составил 370 нг/мл, а также выявили диагностически значимые критерии для использования в качестве дополнительных маркеров рака яичников – IGFBP-1 и IGF-I. Диагностические характеристики маркеров представлены в табл. 5.

Несмотря на то, что чувствительность и специфичность IGFBP-2 несколько снизились, он остался наилучшим диагностическим маркером. А дополнительным свидетельством в пользу возможности использования IGFBP-2 в качестве серологического маркера рака яичников является положительная взаимосвязь его содержания в сыворотке крови со стадией рака яичников ($r=0,52$; $p=0,008$) и положительная корреляция уровня данного маркера с показателями классического маркера рака яичников СА-125 ($r=0,39$; $p=0,041$). Уровни остальных исследованных компонентов системы IGF не были связаны ни со стадией заболевания по классификации FIGO, ни с уровнем СА-125. Кроме того, детальный анализ взаимосвязей уровней всех исследованных белков с основными показателями распространенности рака яичников (размером первичной опухоли по данным УЗИ, наличием и характером диссеминации по брюшине и метастазов в большом сальнике, наличием и объемом асцита) также не выявил каких-либо достоверных корреляций. Не обнаружено и зависимости сывороточных уровней IGF/IGFBP от гистологического строения и степени дифференцировки опухоли.

Таблица 5. Информативность сывороточных уровней IGF и IGFBP в качестве диагностических маркеров различных новообразований яичников

Разделяемые группы	Информативность	Маркеры в сыворотке крови,		
		IGF-I	IGFBP-1	IGFBP-2
Контроль – рак яичников	Порог, нг/мл	<125	>4,8	>370
	Чувствительность, %	71,2	79,2	86,7
	Специфичность, %	74,3	74,1	78,6
(Контроль+доброкачественные опухоли) – (пограничные опухоли+рак)	Порог, нг/мл	<125	>4,8	>370
	Чувствительность, %	71,4	72,1	78,1
	Специфичность, %	67,8	72,1	79,6

Таблица 6. Содержание IGF-I, IGF-II и IGFBP-1, -2, -3 в доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях яичников, нг/мг белка

Опухоли яичников	N	IGF-I	IGF-II	IGFBP-1	IGFBP-2	IGFBP-3
Доброкачественные (группа 1)	12	1,37 0,79–2,23	0,42 0,09–0,60	0,09 0,01–0,18	6,41 5,38–7,56	6,50 4,46–6,98
Пограничные (группа 2)	11	1,57 1,11–2,34	0,42 0,18–0,64	0,11 0,03–0,17	24,3 8,83–38,7	6,18 5,23–11,95
Злокачественные (группа 3)	44	1,02 0–1,94	0,42 0,23–0,83	0,10 0,05–0,33	118 60–165	8,63 5,29–11,6

Примечание: представлены медианы и квартили (25–75%). IGFBP-2 – $p_{1vs3}=0,008$; $p_{2vs3}=0,011$.

Одной из важных задач проведенного нами исследования было выяснение вопроса, в какой мере уровень IGF и IGFBP в периферической крови отражает содержание соответствующих белков в опухоли. Оказалось, что достоверная, но достаточно слабая корреляция сывороточных и тканевых показателей наблюдается только для IGF-I ($r=0,34$; $p=0,029$). В целом, выраженные различия тканевого содержания между доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников выявлены только для IGFBP-2, уровень которого достоверно повышен в ткани рака яичников (табл. 6).

Наблюдается также снижение концентрации IGF-I в ткани рака яичников по сравнению с доброкачественными и пограничными опухолями, но эти различия не достигают уровня статистической значимости. Тканевые концентрации исследованных белков не зависят также и от основных клинико-морфологических характеристик рака яичников. Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало наличие у больных раком яичников существенных нарушений баланса IGF/IGFBP, которые свидетельствуют об увеличении биодоступности IGF для опухолевых клеток при отсутствии выраженных изменений концентрации самих факторов роста (IGF-II) или даже ее снижении (IGF-I). Показано, что IGFBP-2 является потенциальным серологическим маркером рака яичников, концентрация которого зависит от стадии заболевания и коррелирует с показателями СА-125, а чувствительность при 79% специфичности составляет 87%. Несмотря на то, что взаимосвязи между большинством исследованных маркеров и основными клинико-морфологическими особенностями рака яичников не было обнаружено, эти показатели могут стать независимыми факторами прогноза заболевания по результатам дальнейшего наблюдения за обследованными пациентами.

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ СИСТЕМЫ IGF

Таргетная терапия опухолей заключается в блокировании активности биологически важных молекул, в частности, рецепторов, опосредующих возникновение и прогрессирование заболевания. Эффективность этого подхода доказана в случае злокачественных новообразований, экспрессирующих РЭ, HER2 (ErbB2) и классический рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР, ErbB1) [62]. Ранее при анализе результатов исследования компонентов системы IGF при различных злокачественных опухолях мы уже останавливались на некоторых результатах успешного применения блокаторов ее активности, полученных в основном в экспериментальных моделях [2]. Как и для других сигнальных систем факторов роста, существует несколько подходов к решению данного вопроса:

снижение уровня и/или биологической активности циркулирующих факторов роста;

блокирование функции рецепторов IGF с помощью специфических моноклональных антител или низкомолекулярных ингибиторов внутренней тирозинкиназной активности рецепторов;

активация АМР-активируемой протеинкиназы, блокирующей нижележащие эффекты рецепторов IGF.

Попытки воздействовать на уровень циркулирующих IGF с помощью аналогов соматостатина, проводившиеся на больных РМЖ, не принесли успеха [63, 64], а при других локализациях этот подход не использовали. В то же время создано несколько вариантов антител к рецепторам IGF [65–67].

Препараты первого поколения, были направлены исключительно против IGF-IR, то есть не взаимодействовали с рецептором инсулина. Более поздние поколения анти-IGF препаратов взаимодействуют также и с гибридным рецептором. Моноклональные антитела к IGF-IR эффективно ин-

гибируют действие IGF-I в различных опухолях посредством усиления интернализации IGF-IR и эффективного снижения количества IGF-IR на клеточной поверхности [68].

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована возможность торможения роста рака яичников с помощью моноклональных антител к IGF-рецепторам [69–72]. Недавно обнаружено, что антитела к IGF-R могут существенно усиливать эффект химиопрепаратов, входящих в традиционные схемы лечения рака яичников [72]. Показано также, что антитела к IGF-IR могут усиливать эффект антиангиогенных препаратов, в частности, бевацизумаба (авастина) [73], а также ингибиторов mTOR [74]. Проводятся два исследования, посвященные клиническому испытанию одного из самых известных анти-IGF-IR антител AMG-479 (sixutumumab) при раке яичников [75], результаты которых пока не опубликованы.

Поскольку IGF-IR представляет собой тирозинкиназу, можно предположить, что низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, аналогичные используемым для анти-РЭФР-направленной терапии [62, 76], окажутся эффективными и для нейтрализации действия IGF в опухолевых тканях. Ингибирование IGF-стимулированного аутофосфорилирования IGF-IR могло бы быть успешным способом воздействия на эффекты IGF в клетках. В эксперименте показано, что тирфостины и подобные им вещества эффективно блокируют биохимическую активацию IGF-IR и останавливают рост клеток РМЖ [77]. Эффективность низкомолекулярных ингибиторов активности рецепторов IGF, таких как NVP-AEW541, BMS-536924, BMS-554417, BMS-536924, уже продемонстрирована на различных культурах клеток рака яичников [78–80]. Показано, что действие этих ингибиторов связано с подавлением активации Akt и индукцией апоптоза, и эти эффекты не подавляются при добавлении в систему рекомбинантного IGF-I. Эффект усиливается при сочетании ингибиторов IGF-R с препаратами, направленными против Akt и ERK сигнальных путей, анти-HER препаратами и ингибиторами PARP [78, 79, 81]. Один из низкомолекулярных ингибиторов киназы IGF-IR – дазатиниб – проходит в настоящее время клинические испытания II фазы при персистирующем или рецидивном раке яичников [82].

Еще один подход к подавлению активности IGF-сигнальной системы – использование препарата бигуанидинового ряда метформина, который

активно использовали с 1950-х гг. прошлого века для лечения сахарного диабета 2-го типа. Первоначально в двух когортных исследованиях продемонстрировали, что метформин снижает риск развития онкологических заболеваний у больных диабетом [83, 84], а позднее выяснили, что основным механизмом действия метформина является активация сигнального пути АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) [85]. Рост-ингибирующие эффекты метформина и некоторых других активаторов АМРК были показаны на различных типах опухолевых клеток [86–88]. Под действием метформина продемонстрировано дозозависимое уменьшение выживаемости культивируемых клеток рака яичников и усиление эффекта цисплатина [89, 90]. Противоопухолевая активность по отношению к клеткам эпителиального рака яичников двух других активаторов АМРК – куркумина и С93 – была продемонстрирована не только в опытах *in vitro* [91, 92], но и *in vivo* на ксенографтах этих опухолей у мышей [91].

Однако, несмотря на то, что стратегии, основанные на специфическом воздействии на IGF-IR-рецепторную систему, должны ингибировать митогенный эффект IGF, они представляют значительную сложность для терапевтического использования. Одна из причин этого заключается в том, что IGF осуществляют свои эффекты посредством множества рецепторов, а именно – рецепторов инсулина, IGF-II, инсулин/IGF-I-гибридного рецептора [93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибирование митогенных эффектов IGF исключительно за счет направленного воздействия на IGF-IR вряд ли окажется возможным. Более перспективным считают использование анти-IGF стратегий в комбинации с классическими цитостатиками, используемыми в клинической практике [94]. Полученные в этой области результаты исследования влияния цитостатиков на систему IGF требуют дальнейшего подтверждения, но пока не слишком обнадеживают. Показано, например, что адьювантная химиотерапия комбинациями препаратов, включающими антрациклины (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид) больных первичным РМЖ не оказывала существенного эффекта на содержание IGF-I и IGFBP-3, а также на их соотношение в сыворотке крови [95].

Противоречивость и неоднозначность результатов исследования роли IGF, их рецепторов и

связывающих белков в патогенезе и клиническом течении опухолей человека отражают сложность взаимоотношений между различными механизмами регуляции нормального роста клеток и канцерогенеза. Однако очевидно, что участие IGF, их рецепторов и IGFBP в процессах опухолевой трансформации, роста и метастазирования делают их одной из перспективных мишеней для молекулярно-направленной противоопухолевой терапии, биологически значимыми маркерами для прогнозирования течения, диагностики и мониторинга различных онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Костылева О.И., Герштейн Е.С., Дигаева М.А. и др. Инсулиноподобные факторы роста, их рецепторы и связывающие белки как патогенетические факторы и потенциальные мишени терапии в онкологии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2009. Т. 7. № 6. С. 3–8 (Kostyleva O.I., Gershtein E.S., Digaeva M.A. *i dr.* Insulinopodobnye faktory rosta, ih receptory i svyazyvayushhie belki kak patogeneticheskie faktory i potencial'nye misheni terapii v onkologii // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2009. T. 7. № 6. S. 3–8 [In Russ]).
2. Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С. Система инсулиноподобных факторов роста // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. Т. 9. № 12. С. 3–22 (Kushlinskii N.E., Timofeev Yu.S. Sistema insulinopodobnykh faktorov rosta // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2011. T. 9. № 12. S. 3–22 [In Russ]).
3. Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е., Бабкина И.В. и др. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки у больных новообразованиями костей // Технологии живых систем. 2012. Т. 9. № 9. С. 33–37 (Timofeev Yu.S., Kushlinskii N.E., Babkina I.V. *i dr.* Insulinopodobnye faktory rosta i svyazyvayushhie ih belki u bol'nykh novoobrazovaniyami kostey // Tehnologii zhivyyh sistem. 2012. T. 9. № 9. S. 33–37 [In Russ]).
4. Pollak M. Insulin-like growth factor-related signaling and cancer development // Recent Results Cancer Res. 2007. V. 174. P. 49–53.
5. Frasca F., Pandini G., Sciacca L., *et al.* The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases // Arch. Physiol. Biochem. 2008. V. 114. № 1. P. 23–37.
6. Yakar S., Leroith D., Brodt P. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models // Cytokine Growth Factor Rev. 2005. V. 16. № 4–5. P. 407–420.
7. Laviola L., Natalicchio A., Giorgino F. The IGF-I signaling pathway // Curr. Pharm. Des. 2007. V. 13. № 7. P. 663–669.
8. Samani A.A., Yakar S., LeRoith D., Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights // Endocr. Rev. 2007. V. 28. № 1. P. 20–47.
9. Butt A.J., Fraley K.A., Firth S.M., Baxter R.C. IGF-binding protein-3-induced growth inhibition and apoptosis do not require cell surface binding and nuclear translocation in human breast cancer cells // Endocrinology. 2002. V. 143. № 7. P. 2693–2699.
10. Mita K., Zhang Z., Ando Y., *et al.* Prognostic significance of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 expression in breast cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. V. 37. № 8. P. 575–582.
11. Akkiprik M., Hu L., Sahin A., *et al.* The subcellular localization of IGFBP5 affects its cell growth and migration functions in breast cancer // BMC Cancer. 2009. V. 9. P. 103.
12. Wang G.K., Hu L., Fuller G.N., Zhang W. An interaction between insulinlike growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) and integrin alpha5 is essential for IGFBP2-induced cell mobility // J. Biol. Chem. 2006. V. 281. № 20. P. 14085–14091.
13. Zhu W., Shiojima I., Ito Y., *et al.* IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis // Nature. 2008. V. 454. № 7202. P. 345–349.
14. Bach L.A. The insulin-like growth factor system in kidney disease and hypertension // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2012. V. 21. № 1. P. 86–91.
15. Miyamoto S., Nakamura M., Yano K., *et al.* Matrix metalloproteinase-7 triggers the matricrine action of insulin-like growth factor-II via proteinase activity on insulin-like growth factor binding protein 2 in the extracellular matrix // Cancer Sci. 2007. V. 98. № 5. P. 685–691.
16. Giudice L.C. Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1999. V. 28. № 2. P. 325–339.
17. Khan S.A., Matysiak-Zablocki E., Ball R., *et al.* Steroidogenesis-inducing protein, isolated from human ovarian follicular fluid, is a potent mitogen for cell lines derived from ovarian surface epithelial carcinomas // Gynecol. Oncol. 1997. V. 66. № 3. P. 501–508.
18. Conover C.A., Faessen G.F., Ilg K.E., *et al.* Pregnancy-associated plasma protein-a is the insulin-like growth factor binding protein-4 protease secreted by human ovarian granulosa cells and is a marker of dominant follicle selection and the corpus luteum // Endocrinology. 2001. V. 142. № 5. P. 2155.
19. Kwintkiewicz J., Giudice L.C. The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function // Semin. Reprod. Med. 2009. V. 27. № 1. P. 43–51.
20. King S.M., Modi D.A., Eddie S.L., Burdette J.E. Insulin and insulin-like growth factor signaling increases proliferation and hyperplasia of the ovarian surface epithelium and decreases follicular integrity through upregulation of the PI3-kinase pathway // J. Ovarian Res. 2013. V. 6. № 1. P. 12.
21. Mahran Y.F., El-Demerdash E., Nada A.S., *et al.* Insights into the protective mechanisms of tamoxifen in radiotherapy-induced ovarian follicular loss: impact on insulin-like growth factor 1 // Endocrinology. 2013. V. 154. № 10. P. 3888–3899.
22. An Y., Cai L., Wang Y., *et al.* Local expression of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, and estrogen receptor alpha in ovarian cancer // Onkologie. 2009. V. 32. № 11. P. 638–644.
23. Weroha S.J., Haluska P. The insulin-like growth factor system in cancer // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2012. V. 41. № 2. P. 335–350.
24. Shao M., Hollar S., Chambliss D., *et al.* Targeting the insulin growth factor and the vascular endothelial growth factor pathways in ovarian cancer // Mol. Cancer Ther. 2012. V. 11. № 7. P. 1576–1586.

25. Casa A.J., Dearth R.K., Litzenburger B.C., et al. The type I insulin-like growth factor receptor pathway: a key player in cancer therapeutic resistance // *Front Biosci.* 2008. № 13. P. 3273–3287.
26. Eckstein N., Servan K., Hildebrandt B., et al. Hyperactivation of the insulin-like growth factor receptor I signaling pathway is an essential event for cisplatin resistance of ovarian cancer cells // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 7. P. 2996–3003.
27. Huang G.S., Brouwer-Visser J., Ramirez M.J., et al. Insulin-like growth factor 2 expression modulates Taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2010. V. 16. № 11. P. 2999–3010.
28. Jia Y., Zhang Y., Qiao C., et al. IGF-1R and ErbB3/HER3 contribute to enhanced proliferation and carcinogenesis in trastuzumab-resistant ovarian cancer model // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 436. № 4. P. 740–745.
29. Yee D., Morales F.R., Hamilton T.C., Von Hoff D.D. Expression of insulinlike growth factor I, its binding proteins, and its receptor in ovarian cancer // *Cancer Res.* 1991. V. 51. № 19. P. 5107–5112.
30. Beck E.P., Russo P., Gliozzo B., et al. Identification of insulin and insulin-like growth factor I (IGF I) receptors in ovarian cancer tissue // *Gynecol. Oncol.* 1994. V. 53. № 2. P. 196–201.
31. Ouban A., Muraca P., Yeatman T., Coppola D. Expression and distribution of insulin-like growth factor-1 receptor in human carcinomas // *Hum. Pathol.* 2003. V. 34. № 8. P. 803–808.
32. Karasik A., Menczer J., Pariente C., Kanety H. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-2 are increased in cyst fluids of epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. V. 78. № 2. P. 271–276.
33. Kanety H., Kattan M., Goldberg I., et al. Increased insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) gene expression and protein production lead to high IGFBP-2 content in malignant ovarian cyst fluid // *Br. J. Cancer.* 1996. V. 73. № 9. P. 1069–1073.
34. Brokaw J., Katsaros D., Wiley A., et al. IGF-I in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression // *Growth Factors.* 2007. V. 25. № 5. P. 346–354.
35. Spentzos D., Cannistra S.A., Grall F., et al. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2007. V. 14. № 3. P. 781–790.
36. Sayer R.A., Lancaster J.M., Pittman J., et al. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with advanced stage serous epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2005. V. 96. № 2. P. 355–361.
37. Lu L., Katsaros D., Wiley A., et al. The relationship of insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor binding protein-3, and estrogen receptor-alpha expression to disease progression in epithelial ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. № 4. P. 1208–1214.
38. Lu L., Risch E., Deng Q., et al. An insulin-like growth factor-II intronic variant affects local DNA conformation and ovarian cancer survival // *Carcinogenesis.* 2013. V. 34. № 9. P. 2024–2030.
39. Qian B., Katsaros D., Lu L., et al. IGF-II promoter specific methylation and expression in epithelial ovarian cancer and their associations with disease characteristics // *Oncol. Rep.* 2010. V. 25. № 1. P. 203–213.
40. Köbel M., Xu H., Bourne P.A., et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype // *Mod. Pathol.* 2009. V. 22. № 3. P. 469–475.
41. Katsaros D., Yu H., Levesque M.A., et al. IGFBP-3 in epithelial ovarian carcinoma and its association with clinicopathological features and patient survival // *Eur. J. Cancer.* 2001. V. 37. № 4. P. 478–485.
42. Torng P.L., Lee Y.C., Huang C.Y., et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) acts as an invasion-metastasis suppressor in ovarian endometrioid carcinoma // *Oncogene.* 2008. V. 27. № 15. P. 2137–2147.
43. Lancaster J.M., Dressman H.K., Clarke J.P., et al. Identification of genes associated with ovarian cancer metastasis using microarray expression analysis // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006a. V. 16. № 5. P. 1733–1745.
44. Lancaster J.M., Sayer R.A., Blanchette C., et al. High expression of insulin-like growth factor binding protein-2 messenger RNA in epithelial ovarian cancers produces elevated preoperative serum levels // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006b. V. 16. № 4. P. 1529–1535.
45. Walker G., MacLeod K., Williams A.R., et al. Insulin-like growth factor binding proteins IGFBP3, IGFBP4, and IGFBP5 predict endocrine responsiveness in patients with ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. V. 13. № 5. P. 1438–1444.
46. Flyvbjerg A., Mogensen O., Mogensen B., Nielsen O.S. Elevated serum insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2) and decreased IGFBP-3 in epithelial ovarian cancer: correlation with cancer antigen 125 and tumor-associated trypsin inhibitor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82. № 7. P. 2308–2313.
47. Baron-Hay S., Boyle F., Ferrier A., Scott C. Elevated serum insulin-like growth factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2004. V. 10. № 5. P. 1796–1806.
48. Dal Maso L., Augustin L.S., Franceschi S., et al. Association between components of the insulin-like growth factor system and epithelial ovarian cancer risk // *Oncology.* 2004. V. 67. № 3–4. P. 225–230.
49. Bese T., Nomir S.K. The importance of serum insulin-like growth factor-I level determination in the follow-up of patients with epithelial ovarian cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001. V. 22. № 5. P. 372–376.
50. Lukanova A., Lundin E., Toniolo P., et al. Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer // *Int. J. Cancer.* 2002. V. 101. № 6. P. 549–554.
51. Peeters P.H., Lukanova A., Allen N., et al. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Endocr. Relat. Cancer.* 2007. V. 14. № 1. P. 81–90.
52. Tworoger S.S., Lee I.M., Buring J.E., et al. Insulinlike growth factors and ovarian cancer risk: a nested case-control study in three cohorts // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007. V. 16. № 8. P. 1691–1695.
53. Yan X.J., Tian Y., Wang C., et al. The expressions and clinical significance of IGFBP-2, -3 in both serum and tumor tissues in patients with epithelial ovarian cancer // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009. V. 40. № 4. P. 639–643.
54. Druckmann R., Rohr U.D. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002 // *Maturitas.* 2002. V. 41. Suppl 1. P. S65–83.
55. Douglas J.B., Silverman D.T., Pollak M.N., et al. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and

- ovarian cancer screening trial // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. V. 19. № 9. P. 2298–2306.
56. *Eliassen A.H., Hankinson S.E.* Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. V. 630. P. 148–165.
 57. *Isayeva E.R., Gershtein E.S., Kostyleva O.I., et al.* Insulin-like growth factors and IGF binding proteins in blood serum and tumors of ovarian neoplasms patients // *Tumor Biology. Tumor markers. Tumor Targeting and Translational Cancer Research.* 2014. V. 35. Suppl. 1. S24, O-12.
 58. *Костылева О.И., Масляев А.В., Ермилова В.Д. и др.* Инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови больных раком молочной железы // *Молекулярная медицина.* 2014. № 1. С. 33–36 (*Kostyleva O.I., Maslyayev A.V., Ermilova V.D. i dr.* Insulinopodobnye faktory rosta v syvorotke krovi bol'nyh rakom molochnoj zhelezy // *Molecular medicine.* 2014. № 1. S. 33–36 [In Russ.]).
 59. *Короленкова Л.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н. и др.* Инсулиноподобные факторы роста сыворотки крови больных цервикальной интраэпителиальной гиперплазией и инвазивным раком шейки матки как перспективные маркеры прогрессии заболевания // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2012. № 10. С. 21–25 (*Korolenkova L.I., Gershtein E.S., Kushlinsky D.N. i dr.* Insulinopodobnye faktory rosta syvorotki krovi bol'nyh cervikal'noj intrajepitelial'noj giperplaziej i invazivnym rakom shejki matki kak perspektivnye markery progressii zabolevanija // *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2012. № 10. S. 21–25 [In Russ.]).
 60. *Короленкова Л.И., Кушлинский Д.Н., Герштейн Е.С. и др.* Система инсулиноподобных факторов роста у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией и инвазивным раком шейки матки // *Технологии живых систем.* 2013. Т. 10. № 4. С. 47–52 (*Korolenkova L.I., Kushlinsky D.N., Gershtein E.S. i dr.* Sistema insulinopodobnyh faktorov rosta u bol'nyh cervikal'noj intrajepitelial'noj neoplaziej i invazivnym rakom shejki matki // *Tehnologii zhivyh sistem.* 2013. Т. 10. № 4. S. 47–52 [In Russ.]).
 61. *Serin I.S., Tanriverdi F., Yilmaz M.O., et al.* Serum insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, leptin concentrations and insulin resistance in benign and malignant epithelial ovarian tumors in postmenopausal women // *Gynecol Endocrinol.* 2008. V. 24. № 3. P. 117–121.
 62. *Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Давыдов М.И.* Рецепторы семейства c-erbB как мишени молекулярно-направленной противоопухолевой терапии: достижения, проблемы, перспективы // *Молекулярная медицина.* 2010. № 4. С. 5–10 (*Gershtein E.S., Kushlinskii N.E., Davydov M.I.* Receptory semejstva c-erbB kak misheni molekulyarno-napravlennoj protivopuholevoj terapii: dostizhenija, problemy, perspektivy // *Molecular medicine.* 2010. № 4. S. 5–10 [In Russ.]).
 63. *Pollak M.* Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia // *Nat. Rev. Cancer.* 2008a. V. 8. № 12. P. 915–928.
 64. *Pollak M.* Targeting insulin and insulin-like growth factor signalling in oncology // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008b. V. 8. № 4. P. 384–392.
 65. *Hewish M., Chau I., Cunningham D.* Insulin-like growth factor 1 receptor targeted therapeutics: novel compounds and novel treatment strategies for cancer medicine // *Recent Pat. Anticancer Drug. Discov.* 2009. V. 4. № 1. P. 54–72.
 66. *McKian K.P., Haluska P.* Cixutumumab // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2009. V. 18. № 7. P. 1025–1033.
 67. *Gest C., Mirshahi P., Li H., et al.* Ovarian cancer: Stat3, RhoA and IGF-IR as therapeutic targets // *Cancer Lett.* 2012. V. 317. № 2. P. 207–217.
 68. *Guerrieri-Gonzaga A., Robertson C., Bonanni B., et al.* Preliminary results on safety and activity of a randomized, double-blind, 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in premenopausal women // *J. Clin. Oncol.* 2006. V. 24. № 1. P. 129–135.
 69. *Maloney E.K., McLaughlin J.L., Dagdigian N.E., et al.* An anti-insulin-like growth factor I receptor antibody that is a potent inhibitor of cancer cell proliferation // *Cancer Res.* 2003. V. 63. № 16. P. 5073–5083.
 70. *Hongo A., Kuramoto H., Nakamura Y., et al.* Antitumor effects of a soluble insulin-like growth factor I receptor in human ovarian cancer cells: advantage of recombinant protein administration *in vivo* // *Cancer Res.* 2003. V. 63. № 22. P. 7834–7839.
 71. *Gotlieb W.H., Bruchim I., Gu J., et al.* Insulin-like growth factor receptor I targeting in epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2006. V. 100. № 2. P. 389–396.
 72. *Beltran P.J., Calzone F.J., Mitchell P., et al.* Ganitumab (AMG 479) Inhibits IGFII-dependent ovarian cancer growth and potentiates platinum-based chemotherapy // *Clin. Cancer Res.* 2014. V. 20. № 11. P. 2947–2958.
 73. *Shao M., Hollar S., Chambliss D., et al.* Targeting the insulin growth factor and the vascular endothelial growth factor pathways in ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther.* 2012. V. 11. № 7. P. 1576–1586.
 74. *Naing A., Kurzrock R., Burger A., et al.* Phase I trial of cixutumumab combined with temsirolimus in patients with advanced cancer // *Clin. Cancer Res.* 2011. V. 17. № 18. P. 6052–6060.
 75. *Beauchamp M.C., Yasmeen A., Knafo A., Gotlieb W.H.* Targeting insulin and insulin-like growth factor pathways in epithelial ovarian cancer // *J. Oncol.* 2010. V. 2010. P. 257058.
 76. *Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2007. Т. 5. № 1. С. 4–9 (*Gershtein E.S., Kushlinskii N.E.* Sovremennye predstavlenija o mehanizmah peredachi signalov faktorov rosta kak osnova jeffektivnoj molekulyarno-napravlennoj protivopuholevoj terapii // *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2007. Т. 5. № 1. S. 4–9 [In Russ.]).
 77. *Camirand A., Zakikhani M., Young F., Pollak M.* Inhibition of insulinlike growth factor-1 receptor signaling enhances growth-inhibitory and proapoptotic effects of gefitinib (Iressa) in human breast cancer cells // *Breast Cancer Res.* 2005. V. 7. № 4. P. R570–579.
 78. *Ji Q.S., Mulvihill M.J., Rosenfeld-Franklin M., et al.* A novel, potent, and selective insulin-like growth factor-I receptor kinase inhibitor blocks insulin-like growth factor-I receptor signaling *in vitro* and inhibits insulin-like growth factor-I receptor dependent tumor growth *in vivo* // *Mol. Cancer Ther.* 2007. V. 6. № 8. P. 2158–2167.
 79. *Haluska P., Carboni J.M., TenEyck C., et al.* HER receptor signaling confers resistance to the insulin-like growth factor-I receptor inhibitor, BMS-536924 // *Mol. Cancer Ther.* 2008. V. 7. № 9. P. 2589–2598.
 80. *Karp D.D., Pollak M.N., Cohen R.B., et al.* Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the insulin-like growth factor type 1 receptor inhibitor figitumumab (CP-751,871) in

- combination with paclitaxel and carboplatin // *J. Thorac. Oncol.* 2009. V. 4. № 11. P. 1397–1403.
81. *Beauchamp M.C., Knafo A., Yasmeen A., et al.* BMS-536924 sensitizes human epithelial ovarian cancer cells to the PARP inhibitor, 3-aminobenzamide // *Gynecol. Oncol.* 2009. V. 115. № 2. P. 193–198.
 82. *Schilder R.J., Brady W.E., Lankes H.A., et al.* Phase II evaluation of dasatinib in the treatment of recurrent or persistent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2012. V. 127. № 1. P. 70–74.
 83. *Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ.* 2005. V. 330. № 7503. P. 1304–1305.
 84. *Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A.* Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider // *Diabetes Care.* 2006. V. 29. № 8. P. 1990–1991.
 85. *Shaw R.J., Lamia K.A., Vasquez D., et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin // *Science.* 2005. V. 310. № 5754. P. 1642–1646.
 86. *Fruman D.A., Edinger A.L.* Cancer therapy: staying current with AMPK // *Biochem. J.* 2008. V. 412. № 2. P. e3–5.
 87. *Wang W., Guan K.L.* AMP-activated protein kinase and cancer // *Acta Physiol. (Oxf).* 2009. V. 196. № 1. P. 55–63.
 88. *Sarfstein R., Friedman Y., Attias-Geva Z., et al.* Metformin downregulates the insulin/IGF-I signaling pathway and inhibits different uterine serous carcinoma (USC) cells proliferation and migration in p53-dependent or -independent manners // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 4. P. e61537.
 89. *Gotlieb W.H., Saumet J., Beauchamp M.C., et al.* In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2008. V. 110. № 2. P. 246–250.
 90. *Yasmeen A., Beauchamp M.C., Piura E., et al.* Induction of apoptosis by metformin in epithelial ovarian cancer: involvement of the Bcl-2 family proteins // *Gynecol. Oncol.* 2011. V. 121. № 3. P. 492–498.
 91. *Zhou W., Han W.F., Landree L.E., et al.* Fatty acid synthase inhibition activates AMP-activated protein kinase in SKOV3 human ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2007. V. 67. № 7. P. 2964–2971.
 92. *Pan W., Yang H., Cao C., et al.* AMPK mediates curcumin-induced cell death in CaOV3 ovarian cancer cells // *Oncol. Rep.* 2008. V. 20. № 6. P. 1553–1559.
 93. *Belfiore A.* The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer // *Curr. Pharm. Des.* 2007. V. 13. № 7. P. 671–686.
 94. *Ciftci K., Su J., Trovitch P.B.* Growth factors and chemotherapeutic modulation of breast cancer cells // *J. Pharm. Pharmacol.* 2003. V. 55. № 8. P. 1135–1141.
 95. *Fürstenberger G., Senn E., Morant R., et al.* Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 during adjuvant chemotherapy for primary breast cancer // *Breast.* 2006. V. 15. № 1. P. 64–68.

Поступила 3 июня 2017 г.

THE SYSTEM OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS IN THE MALIGNANT NEOPLASMS OF OVARIES

© Authors, 2017

N.E. Kushlinskii

Dr.Sc. (Med.), Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)
E-mail: biochimia@yandex.ru

E.S. Gershtein

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

V.D. Ermilova

Ph.D. (Med.), Leading Research Scientist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

D.N. Kushlinsky

Ph.D. (Med.), oncogynecologist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

S.V. Khokhlova

Dr.Sc. (Med.), Senior Research Scientist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

Y.Z. Plieva

Gynecologist, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of Russian Federation (Moscow)

I.V. Tereshkina

Ph.D. (Med.), Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of Russian Federation (Moscow)

N.A. Ognerubov

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of Oncology, Operative Surgery and Topographical Anatomy Department, Tambov State University named after G.R. Derzhavin of Russian Federation (Tambov)
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

The analysis of the modern literature data and the results of our own studies of the clinical significance of the system of the insulin-like growth factors (IGF) (receptors, ligands, IGF-binding proteins in blood serum) in norm and in patients with various ovarian neoplasms is presented. The connection of the key components of the IGF system with the development of ovarian cancer, the prognosis of the disease and the possibility of anti-IGF therapy in the treatment of these patients are discussed.

Key words: IGF, IGFBP, ovarian cancer.