

ВЛИЯНИЕ ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИСА У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C NUDE

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина[✉], И. В. Каплиева, А. И. Шихлярова, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение влияния сахарного диабета (СД) на содержание половых гормонов в опухоли и перифокальной зоне у мышей BALB/c Nude с карциномой Льюиса.

Материалы и методы. В работе использовали 42 мыши линии BALB/c Nude обоего пола, 8–9 недельного возраста с массой тела 21–22 г. У мышей основной группы с помощью инъекций аллоксана индуцировали СД, на фоне которого перевивали карциному Льюиса (LLC). В образцах опухолей и их перифокальных зон радиоиммунным методом (РИА) и иммуноферментным методом (ИФА) определяли уровень эстрона (Е1), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), прогестерона (Р4) и пролактина (ПРЛ), а также рецепторов стероидных гормонов: эстрогенов (RE α , RE β), андрогенов (RA), и прогестерона (RP4). В качестве контроля изучали животных с самостоятельным ростом LLC. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10, значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

Результаты. Сахарный диабет у самцов воспроизводился только после двукратного введения аллоксана и характеризовался более низкими показателями глюкозы крови, по сравнению с самками. Рост карциномы Льюиса на фоне индуцированного аллоксаном сахарного диабета оказался возможным только у самок мышей линии BALB/c Nude, у самцов линии BALB/c Nude опухоль не перевивалась ни в самостоятельном, ни в сочетании с СД вариантах. У самок основной группы установлены большие средние объемы опухолей на протяжении всего эксперимента и сокращение продолжительности жизни, по сравнению с группой контроля. При этом, образцы опухоли у самок с развитием злокачественного процесса на фоне СД хотя и были более насыщены половыми стероидами, оказались обеднены рецепторами стероидных гормонов, что, вероятно, способствовало возможности избежать регуляторных сигналов организма.

Заключение. Рост карциномы Льюиса на фоне индуцированного СД имел половую зависимость, опухоль не перевивалась самцам мышей. СД оказал влияние на уровень половых стероидов и их рецепторов в злокачественной опухоли у самок мышей BALB/c Nude.

Ключевые слова:

сахарный диабет, карцинома Льюиса, мыши линий BALB/c Nude, половые стероиды, рецепторы половых стероидов

Для корреспонденции:

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806–2641, AuthorID: 696989

Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол этического комитета № 7/111 от 26.02.2021 г.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д. Влияние индуцированного сахарного диабета на гормональный фон карциномы Льюиса у мышей линии BALB/c Nude. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1):14-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-2>, <https://elibrary.ru/fvybig>

Статья поступила в редакцию 18.08.2022; одобрена после рецензирования 12.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., 2023

INFLUENCE OF INDUCED DIABETES MELLITUS ON HORMONAL PROFILE OF LEWIS LUNG CARCINOMA IN BALB/C NUDE MICE

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina✉, I. V. Kaplieva, A. I. Shikhlyarova, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. K. Trepitaki, N. D. Cheryarina

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

✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. The assessment of diabetes mellitus (DM) effect on levels of sex hormones in tumor and peritumoral tissues in BALB/c Nude mice with Lewis lung carcinoma (LLC).

Materials and methods. The study included 42 male and female BALB/c Nude mice aged 8–9 weeks weighing 21–22 g. Alloxan-induced DM was reproduced in mice of the main group, and then LLC was transplanted. Levels of estrone (E1), estradiol (E2), testosterone (T), progesterone (P4) and prolactin (PRL), as well as steroid hormone receptors: estrogens (RE α , RE β), androgens (RA), and progesterone (RP4) were measured by RIA and ELISA in samples of tumor and peritumoral tissues. Animals with LLC without DM were used as controls. The statistical analysis was performed using the Statistica 10 program; differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. DM in males was reproduced only after a double injection of alloxan, and was characterized by lower blood glucose levels compared to females. The growth of LLC in animals with alloxan-induced DM was possible only in female BALB/c Nude mice; in BALB/c Nude males, the tumor could not be transplanted either independently or in combination with DM. Females in the main group showed greater average tumor volumes throughout the experiment and reduced survival, compared to the control group. Tumor samples from females with LLC+DM were more saturated with sex steroids, but depleted in steroid hormone receptors, which probably contributed to the ability to avoid the body's regulatory signals.

Conclusion. The growth of LLC in presence of induced DM was sex-dependent, since the tumor could not be transplanted to male mice. DM affected the levels of sex steroids and their receptors tumor tissues in female BALB/c Nude mice.

Keywords:

diabetes mellitus, Lewis lung carcinoma, BALB/c Nude mice, sex steroids, sex steroid receptors

For correspondence:

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

The work with animals was carried out in accordance with the rules of the "European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments" (Directive 86/609/EEC). Protocol of the Ethics Committee No. 7/111 of 02/26/2021.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Shikhlyarova A. I., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D. Influence of induced diabetes mellitus on hormonal profile of Lewis lung carcinoma in BALB/c Nude mice. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1):14-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-2>, <https://elibrary.ru/fvybig>

The article was submitted 18.08.2022; approved after reviewing 12.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимодействие между заболеваниями было признано ключевым фактором, влияющим на естественное течение болезней, в том числе на развитие злокачественного процесса [1; 2]. Синергетические отношения между болезнями, сосуществующими в популяции, могут влиять на динамику эпидемии, что приводит к заметным различиям по сравнению с заболеванием, протекающим изолированно [3]. Концепция взаимодействия болезней в эпидемиологии сахарного диабета (СД) хорошо задокументирована как на популяционном, так и на индивидуальном уровне. Имеются убедительные доказательства связи между СД и другими макро- и микрососудистыми заболеваниями, такими как гипертония, ишемическая болезнь сердца и застойная сердечная недостаточность, а также иммунодефицит [4; 5].

Другие исследования также показали значительную связь между СД и несколькими онкологическими заболеваниями, такими как колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак эндометрия и яичников, рак желудка, почек и щитовидной железы, а также связь с лейкемией [6]. Кроме того, онкологические больные сахарным диабетом или с патологическим уровнем глюкозы в плазме имеют более неблагоприятный прогноз. В злокачественных клетках, которые подвергаются воздействию сверх физиологических концентраций глюкозы, обнаруживают изменение внутриклеточной передачи сигналов, что приводит к более агрессивным фенотипам [7].

Механизмы, лежащие в основе высокой агрессивности рака, вызванной глюкозой, различны для каждого типа рака. Глюкоза может активировать многие сигнальные пути, например, ERK, STAT3 и NF-κB, включая клеточную пролиферацию, метастатическую активность и химиорезистентность раковых клеток. Активация этих внутриклеточных путей регулирует транскрипцию их специфических нижестоящих генов-мишеней, которые способствуют развитию агрессивных фенотипов. Кроме того, установлено, что долгосрочный клинический исход и выживаемость хуже у онкологических больных с сахарным диабетом, у которых уровень глюкозы в плазме плохо контролируется [8]. Поэтому было предложено и идентифицировано высокое содержание глюкозы в качестве механизма, с помощью которого сахарный диабет связан с прогрессированием рака [9].

Цель исследования: изучение влияния сахарного диабета на содержание половых гормонов в опухоли и перифокальной зоне у мышей BALB/c Nude с карциномой Льюиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводили на 42 мышах обоего пола линий BALB/c Nude, 8–9 недельного возраста с массой тела 21–22 г. Мыши линий BALB/c Nude были приобретены в НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН г. Пущино, Россия. Животных содержали в среде, свободной от специфических патогенов (SPF), с 12-часовым циклом свет/темнота. Выбор мышей линии BALB/c Nude для проведения данного исследования связан с дефектами иммунной системы, обусловленным отсутствием вилочковой железы и дефицитом Т-клеток [10], благодаря которому у экспериментальных животных удалось введением аллоксана индуцировать сахарный диабет и перевести карциному Льюиса.

Всех мышей содержали в автоклавных клетках–микроизоляторах, снабженных стерилизованной стружкой из сосновой древесины, при постоянной (24 ч) температуре (22° С) и влажности (40–70 %). В течение всего эксперимента мышей кормили стерилизованным кормом и водой. Все манипуляции проводились в стерильных условиях на рабочей станции с ламинарным потоком. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол этического комитета № 7/111 от 26.02.2021 г.

Самки линий BALB/c Nude были распределены на следующие группы: контрольная группа – мыши с карциномой Льюиса (LLC) (n = 14) и основная группа – мыши с карциномой Льюиса на фоне СД (n = 14). Из них у 7 животных с самостоятельным ростом LLC и у 7 животных с LLC+СД наблюдали динамику роста опухоли и продолжительность жизни, а остальных животных гильотинировали через 19 суток после перевивки опухоли с целью изучения половых гормонов и их рецепторов в тканях.

Самцы были разделены также на группы по 7 животных: мыши, которым перевивали карциному Льюиса в самостоятельном варианте; мыши, которым перевивали карциному Льюиса на фоне СД.

Диабет воспроизводили у самок путем однократной внутрибрюшинной инъекции аллоксана в дозе 350 мг/кг; у самцов – путем двукратной внутрибрюшинной инъекции аллоксана в дозе 350 мг/кг.

Для перевивки карциномы Льюиса в самостоятельном варианте животным под кожу спины чуть ниже правой лопатки вводили 0,5 мл опухолевой взвеси LLC, содержащей 0,5 млн. опухолевых клеток. Животным основных групп для развития опухолевого процесса на фоне СД опухоль перевивали аналогичным самостоятельному варианту образом: самкам на 5 сутки после введения аллоксана и устойчивого повышения уровня глюкозы в крови, самцам на 12 сутки от первой инъекции аллоксана. Замеры опухолевых узлов проводили в 3 измерениях, по ним вычисляли объем опухоли по формуле $(R1 + R2 + R3) [10]$. В группах с перевивкой опухоли для исследования продолжительности жизни животных замеры опухолей проводили еженедельно вплоть до гибели животных. Для определения гормонов и их рецепторов образцы опухолей, их перифокальные зоны, а также поджелудочную железу забирали на льду. Из тканей получали 1 % цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Уровень эстрогена (E1), эстрадиола (E2), тестостерона (Т), прогестерона (Р4), пролактина (ПРЛ), содержание инсулина и С-пептида определяли радиоиммунным методом (РИА) (Иммунотех, Чехия), концентрацию рецепторов стероидных гормонов – эстрогенов RE α и RE β , рецепторов андрогенов RA и прогестерона RP4 – определяли иммуноферментным методом (ИФА) (Cloud-Clone

Согр. Китай), содержание глюкозы в крови биохимическим методом (Ольвекс Диагностикум).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прежде всего, мы изучили развитие сахарного диабета у мышей разного пола. Установлено, что у всех самок мышей на 5 сутки после введения аллоксана уровень глюкозы в крови составлял $26,94 \pm 1,2$ мм/л против $5,8 \pm 0,7$ у интактных животных и держался на этом уровне с небольшими колебаниями на протяжении всего срока эксперимента вплоть до гибели животных (табл. 1).

При вскрытии у самок с диабетом макроскопически: почки увеличены, поджелудочная железа практически в 2 раза меньше, чем у интактных животных, на вид – «слизистая». Уровень инсулина и С пептида в поджелудочной железе у самок основной группы оказался выше в 5,4 раза и в 1,6 раза соответственно ($44,2 \pm 3,8$ мкМЕ/г ткани и $2,95 \pm 3,1$ пм/г ткани соответственно в основной группе против $8,15 \pm 0,8$ мкМЕ/г ткани и $1,86 \pm 0,17$ пм/г ткани у интактных животных), что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности у этих животных.

Результаты замеров средних объемов опухоли у самок мышей на фоне сахарного диабета и без него представлены в таблице 1.

Очевидно, что в группе самок мышей с карциномой Льюиса, воспроизведенной на фоне сахарного

Таблица 1. Объемы карциномы Льюиса и уровень глюкозы в крови самок мышей

Сутки от начала эксперимента	8 сутки	11 сутки	15 сутки	19 сутки	22 сутки
V опухоли см ³ основная группа	$0,36 \pm 0,018^*$	$4,07 \pm 0,13^*$	$7,76 \pm 0,18^*$	$10,32 \pm 0,4^*$	-
Уровень глюкозы крови (мм/л) в основной группе	$26,91 \pm 0,56^*$	$26,41 \pm 0,59^*$	$26,36 \pm 0,81^*$	$26,48 \pm 0,69^*$	-
V опухоли см ³ контрольная группа	$0,1 \pm 0,011$	$0,31 \pm 0,012$	$0,94 \pm 0,07$	$2,98 \pm 0,15$	$4,71 \pm 0,14$
Уровень глюкозы крови (мм/л) в контрольной группе	$5,78 \pm 0,12$	$5,36 \pm 0,17$	$5,63 \pm 0,11$	$5,9 \pm 0,12$	$5,63 \pm 0,14$

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля $p < 0,05$.

диабета, опухоль развивалась интенсивней: на 8 сутки она была в 3,6 раза больше, чем у животных контрольной группы, на 11 сутки – практически в 13 раз, на 15 сутки – в 8,3 раза и перед гибелью мышей на 19 сутки – в 3,5 раза. Наибольший рост опухоли происходил в период 11–15 суток. Продолжительность жизни мышей с карциномой Льюиса на фоне сахарного диабета составила 19–20 суток, тогда как с изолированной карциномой Льюиса – 28–29 суток ($p < 0,05$).

У всех самцов мышей после 1 введения аллоксана уровень глюкозы значимо не поднялся, поэтому мы произвели 2 введение в той же дозе через 8 суток от 1-го. Уровень глюкозы представлен в таблице 2.

На следующий день после повторного введения аллоксана кожа у всех мышей приобрела синюшный оттенок. Кровь для измерения уровня глюкозы бралась с трудом. Карциному Льюиса самцам мышей перевели на 12 сутки от 1 введения аллоксана и на 4 сутки от повторного введения аллоксана. Через 4 суток после перевивки опухолевой взвеси в месте введения отмечались белые пятна диаметром око-

ло 5 мм без признаков опухолевого роста. У всех мышей была сухая атрофичная кожа. Через 30 суток после перевивки опухоли не обнаруживались.

Таким образом, самки мышей оказались более восприимчивыми к воспроизведению у них сахарного диабета и опухоли Льюиса, причем карцинома Льюиса на фоне сахарного диабета росла более интенсивно. Самцы оказались достаточно устойчивыми к воспроизведению сахарного диабета и совсем не восприимчивыми к трансплантации карциномы Льюиса, ни в самостоятельном варианте, ни на фоне сахарного диабета.

Возник вопрос: не связано ли это с уровнем половых гормонов и, особенно, с активацией роста опухоли под действием половых гормонов?

В этой связи мы изучили уровень половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли самок мышей при различных вариантах роста, а также в ткани, окружающей опухоль – перифокальной зоне.

Установлено, что ткань опухоли, растущей на фоне сахарного диабета, содержала больше эстрогенов: E1 – в 2,1 раза и E2 – в 1,4 раза относительно

Таблица 2. Уровень глюкозы в крови самцов мышей с индуцированным аллоксаном диабетом

Сутки от начала эксперимента	Исходный	7 сутки	8 сутки	9 сутки	12–19 сутки
Уровень глюкозы в группе с диабетом (мм/л)	6,6 ± 0,12	7,80 ± 0,11*	9,2 ± 0,23*	9,47 ± 0,12*	14,46 ± 0,21*

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля $p < 0,05$.

Таблица 3. Содержание гормонов и рецепторов в опухоли и ее перифокальной зоне при различных процессах у самок мышей

Показатели	Опухоль		Перифокальная зона	
	LLC	СД + LLC	LLC	СД + LLC
E1 (пг/тк)	47,7 ± 2,39**	101,8 ± 2,3*	517,0 ± 2,8	97,0 ± 2,14*
E2 (пг/г тк)	62,3 ± 1,37**	84,7 ± 2,62***	127,3 ± 1,44	55,5 ± 1,46*
Т общ. (нг/г тк)	0,21 ± 0,02**	0,7 ± 0,06***	1,0 ± 0,076	0,2 ± 0,01*
P4 (нг/г тк)	1,5 ± 0,064**	5,0 ± 0,38***	3,7 ± 0,06	3,8 ± 0,177
ПРЛ (нг/г тк)	3,0 ± 0,306**	13,2 ± 0,28***	12,5 ± 0,42	34,9 ± 1,33*
REa (нг/г тк)	2,2 ± 0,099**	1,2 ± 0,11***	10,3 ± 0,33	6,6 ± 0,3*
REb (нг/г тк)	4,6 ± 0,05**	2,9 ± 0,25***	12,3 ± 0,4	7,4 ± 0,25*
RA (нг/г тк)	0,33 ± 0,008**	0,3 ± 0,0056**	2,5 ± 0,06	1,4 ± 0,10*
RP4 (нг/г тк)	0,33 ± 0,02**	0,21 ± 0,009***	3,7 ± 0,076	1,4 ± 0,11*

Примечание: статистически значимые различия по сравнению: * – с соответствующими образцами в контрольной группе;

** – с перифокальной зоной своей группы ($p < 0,05$).

ткани опухоли, растущей в самостоятельном варианте (табл. 3). При этом уровень этих гормонов в перифокальной зоне был ниже, чем в соответствующих образцах при самостоятельном росте карциномы Льюиса: E1 – в 5,3 раза и E2 – в 2,3 раза. Содержание Т в ткани опухоли при ее росте на фоне сахарного диабета оказалось в 3,3 раза выше, а в ее перифокальной зоне в 5 раз ниже по сравнению с аналогичными образцами группы контроля. В ткани опухоли, растущей на фоне сахарного диабета, повышенным был уровень Р4 и ПРЛ в 3,3 раза и 4,4 раза соответственно, в ткани ее перифокальной зоны повышенным был только уровень ПРЛ – в 2,8 раза, тогда как Р4 не имел значимых отличий от соответствующего региона при самостоятельном росте карциномы Льюиса.

Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона у самок основной группы было снижено в ткани опухоли и ее перифокальной зоны: REα – в 1,8 раза и 1,6 раза соответственно, REβ – в среднем в 1,6 раза и RP4 – в 1,5 и 2,6 раза соответственно относительно показателей у животных контрольной группы. Рецептор андрогенов в ткани опухоли не имел достоверных отличий между показателями на фоне сахарного диабета и без него, а в ткани перифокальной зоны опухоли у животных основной группы был снижен в 1,8 раза. Следует отметить, что, несмотря на снижение уровня рецепторов половых гормонов в ткани перифокальной зоны опухоли при сахарном диабете, показатели оставались значимо превышающими их уровень в ткани опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перед лицом продолжающейся эпидемии как ожирения, так и диабета существует большой интерес к пониманию влияния этих состояний на широкий спектр онкологических заболеваний. Известно, что СД связан с повышенным риском рака молочной железы, колоректального рака, рака эндометрия, поджелудочной железы, печени и мочевого пузыря, но не рака предстательной железы [11]. В нашем исследовании было показано, что у самцов мышей линии BALB/c Nude, в отличие от самок, удалось с помощью инъекций аллоксана вызвать СД в более поздние сроки и с более низкими показателями глюкозы крови. У самцов не получилось перевести карциному Льюиса ни в самостоятельном варианте, ни на фоне сахарного диабета, что мы связываем с защитной ролью именно гормонального

фона, в частности андрогенов.

В то же время было установлено, что на протяжении всего эксперимента у самок с ростом карциномы Льюиса на фоне СД уровень глюкозы в крови более чем в 4 раза превышал показатели у животных контрольной группы. При этом злокачественная опухоль на фоне СД развивалась гораздо быстрее, нежели в самостоятельном варианте, объемы опухолей нарастали стремительно, продолжительность жизни у самок была меньше. Экспериментальные исследования гестационного диабета показали, что в ответ на внутриутробную среду с высоким содержанием глюкозы плод претерпевает ряд адаптивных изменений, таких как ускорение катаболизма и утилизации глюкозы, что влияет на его рост и развитие [12]. Проводя некоторую параллель между ростом злокачественной опухоли и беременностью, когда как при физиологическом, так и при патологическом процессах происходит «охрана чужого в своем», можно предположить, что злокачественная опухоль, получая дополнительные ресурсы глюкозы, могла существенно ускорить свой пролиферативный потенциал.

Однако, растет понимание того, что прямой вклад глюкозы в метаболизм раковых клеток может быть больше, чем предполагал Варбург. Влияние СД на развитие рака связано со сложной биологией, включая не только резистентность к инсулину и повышенный уровень глюкозы, но также и воспаление, влияние на иммунитет и гормональный фон [11].

Половые гормоны естественным образом вырабатываются в организме и имеют фундаментальное значение для управления функциями как древнейшие ростовые факторы и как биоактивные вещества, способные оказывать геномное воздействие, связываясь непосредственно с ядерными рецепторами. Также стероидные гормоны могут выполнять негеномные функции, связываясь с плазматической мембраной, или вблизи нее, вызывая быстрые изменения в клеточной физиологии [13]. Их производство тонко регулируется, потому что даже небольшое изменение их количества может стать причиной серьезных последствий для всего организма [14]. Среди множества функций, выполняемых гормонами, некоторые также связаны с пролиферацией клеток и могут влиять на развитие рака [15].

В нашем исследовании было установлено, что образцы опухоли у животных основной группы содержали гораздо более высокие концентрации всех стероидных гормонов – E2, E1, Т и Р4, а также пролак-

тина. Очевидно, что кроме высоких концентраций глюкозы для ускоренной пролиферации опухолевой ткани оказались необходимы и половые стероиды, а также пролактин, способный выступать и в роли фактора роста, гормона стресса и оказывать влияние на иммунитет подавляя выработку интерлейкина-6. При этом обращает на себя внимание тот факт, что если у животных контрольной группы более высокое содержание половых стероидов обнаруживалось в перифокальной зоне, то у животных основной группы напротив, непосредственно в неоплазме.

Тот факт, что нами было обнаружено повышение локального содержания половых гормонов у самок основной группы не является неожиданным. Известно, что уровни эстрадиола у менопаузальных женщин с СД-2 были повышены, что позволяет предположить, что избыток эстрогена также мог играть роль в риске развития инсулинорезистентности. Связь между избытком тестостерона и диабетом у женщин известна уже почти столетие. У женщин в постменопаузе более высокие уровни эстрадиола и тестостерона в плазме были связаны с повышенным риском развития сахарного диабета [16]. У женщин гиперандрогенные состояния, такие как синдром поликистозных яичников, связаны с резистентностью к инсулину, непереносимостью глюкозы и последующим сахарным диабетом. Высокие уровни тестостерона вызывают резистентность к инсулину за счет снижения стимулированного инсулином усвоения глюкозы у здоровых женщин в пре- и постменопаузе [17; 18]. Т.е. инсулинорезистентность имеет выраженную связь с гормональным фоном.

Известно, что рецепторы половых гормонов, такие как рецепторы андрогенов (RA), рецепторы эстрогенов (RE) (например, RE α , RE β) и рецепторы прогестерона (RP) представляют собой группу стероидных рецепторов, которые активируются при связывании лигандов, андрогенов, эстрогенов и прогестагенов соответственно. Недавние результаты указывают на жизненно важную роль сигналов рецепторов половых гормонов в патогенезе уротелиального рака, что может быть основной причиной половых различий при раке мочевого пузыря. В частности, активация RA была вовлечена

в уротелиальный онкогенез, тогда как существуют противоречивые результаты относительно эффектов эстрогена, которые могут зависеть от функциональной активности ER α по сравнению с RE β в злокачественных клетках [19].

Известно также, что RE α , RE β и RA являются важными рецепторами, участвующими в метаболизме глюкозы в периферических тканях. Они способствуют гомеостазу глюкозы и энергии при связывании андрогенов/эстрогенов в этих тканях за счет снижения липогенеза и увеличения секреции и чувствительности к инсулину [20].

Интересным оказалось более низкое содержание рецепторов стероидных гормонов как в образцах опухоли, так и в перифокальной зоне у самок основной группы, по сравнению с контрольной, несмотря на повышение концентраций половых стероидов. Это можно связать, с одной стороны, с преобладанием быстрых негеномных реакций половых стероидов, которые стимулируют пролиферацию тканей, а с другой стороны – с уходом опухоли от организменного контроля со стороны регулирующих органов. Так, известно, что трижды-негативный рак молочной железы, характеризующийся полным отсутствием в ткани опухоли рецепторов стероидных гормонов, является более агрессивным биологическим подтипом, в отличие от люминального А РМЖ [21; 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что рост карциномы Льюиса на фоне индуцированного аллоксаном сахарного диабета оказался возможным только у самок мышей линии BALB/c Nude и характеризовался большим средним объемом опухолей на протяжении всего эксперимента и сокращением продолжительности жизни животных. При этом, опухоли у самок с развитием злокачественного процесса на фоне СД, хотя были более насыщены половыми стероидами, оказались обеднены рецепторами стероидных гормонов, что, вероятно, способствовало возможности избежать регуляторных сигналов организма.

Список источников

1. Subramanian M, Wojtusciszyn A, Favre L, Boughorbel S, Shan J, Letaief KB, et al. Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. J Transl Med. 2020 Dec 9;18(1):472. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02658-5>

2. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. и др. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2018;2(198):106–116.
3. Panigrahi G, Ambs S. How Comorbidities Shape Cancer Biology and Survival. *Trends Cancer*. 2021;7(6):488-495. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.12.010>
4. Godongwana M, De Wet-Billings N, Milovanovic M. The comorbidity of HIV, hypertension and diabetes: a qualitative study exploring the challenges faced by healthcare providers and patients in selected urban and rural health facilities where the ICDM model is implemented in South Africa. *BMC Health Serv Res*. 2021 Jul 3;21(1):647. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06670-3>
5. Cuadros DF, Li J, Musuka G, Awad SF. Spatial epidemiology of diabetes: Methods and insights. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):1042–1056. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.1042>
6. Scherübl H. Typ-2-Diabetes-mellitus und Krebsrisiko [Type-2-diabetes and cancer risk]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146(18):1218–1225. <https://doi.org/10.1055/a-1529-4521>
7. Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. *Cancers*. 2019;11(9):1402. <https://doi.org/10.3390/cancers11091402>
8. Zylla D, Gilmore G, Eklund J, Richter S, Carlson A. Impact of diabetes and hyperglycemia on health care utilization, infection risk, and survival in patients with cancer receiving glucocorticoids with chemotherapy. *J Diabetes Complicat*. 2019;33(4):335–339. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.12.012>
9. Supabphol S, Seubwai W, Wongkham S, Saengboonmee C. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(9):1175–1193. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02096-w>
10. Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К., Андропова Н. В., Гарин А. М. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012, 642–657.
11. Goodwin PJ. Diabetes and Cancer: Unraveling the Complexity. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(4):347–348. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa142>
12. Zhou Y, Zhao R, Lyu Y, Shi H, Ye W, Tan Y, et al. Serum and Amniotic Fluid Metabolic Profile Changes in Response to Gestational Diabetes Mellitus and the Association with Maternal-Fetal Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(10):3644. <https://doi.org/10.3390/nu13103644>
13. Masi M, Racchi M, Travelli C, Corsini E, Buoso E. Molecular Characterization of Membrane Steroid Receptors in Hormone-Sensitive Cancers. *Cells*. 2021;10(11):2999. <https://doi.org/10.3390/cells10112999>
14. Contaldo M, Boccellino M, Zannini G, Romano A, Sciarra A, Sacco A, et al. Sex Hormones and Inflammation Role in Oral Cancer Progression: A Molecular and Biological Point of View. *J Oncol*. 2020 Jun 27;2020:9587971. <https://doi.org/10.1155/2020/9587971>
15. Boccellino M, Di Stasio D, Dipalma G, Cantore S, Ambrosio P, Coppola M, et al. Steroids and growth factors in oral squamous cell carcinoma: useful source of dental-derived stem cells to develop a steroidogenic model in new clinical strategies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Oct;23(20):8730–8740.
16. Isa MA, Majumdar RS, Haider S. In silico identification of potential inhibitors against shikimate dehydrogenase through virtual screening and toxicity studies for the treatment of tuberculosis. *Int Microbiol*. 2019 Mar;22(1):7–17. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0021-2>
17. He D, Huang JH, Zhang ZY, Du Q, Peng WJ, Yu R, et al. A network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of Liu Wei Di Huang pill in treating type 2 diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Nov 28;13:3989–4005. <https://doi.org/10.2147/dddt.s216644>
18. Piao L, Chen Z, Li Q, Liu R, Song W, Kong R, Chang S. Molecular Dynamics Simulations of Wild Type and Mutants of SAPAP in Complexed with Shank3. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):224. <https://doi.org/10.3390/ijms20010224>
19. Ide H, Miyamoto H. The Role of Steroid Hormone Receptors in Urothelial Tumorigenesis. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 4;12(8):2155. <https://doi.org/10.3390/cancers12082155>
20. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(4):713–719. <https://doi.org/10.1002/oby.21033>
21. Sharma P. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016 Sep;21(9):1050–1062. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067>
22. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer – expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(2):91–113. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00565-2>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Трепитакки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – разработка дизайна исследования, планирование работы, анализ рукописи;

Бандовкина В. А. – получение данных, анализ результатов, написание текста рукописи;

Каплиева И. В. – получение данных, анализ результатов, анализ рукописи;

Шихлярова А. И. – анализ результатов, морфологические исследования, подготовка рукописи;

Сурикова Е. И. – получение данных, статистический анализ результатов;

Нескубина И. В. – обзор публикаций по теме исследования;

Погорелова Ю. А. – работа с экспериментальными животными, анализ данных, работа с ИФА;

Трепитакки Л. К. – работа с экспериментальными животными, анализ данных, обзор публикаций;

Черярина Н. Д. – работа с РИА, анализ рукописи.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.