

Гончикова Октябрина Васильевна

врач-ординатор

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

г. Томск, Томская область

Ануфрак Ирина Александровна

врач-ординатор

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

г. Томск, Томская область

Шаншаивили Екатерина Валерьевна

канд. мед. наук, врач-онколог

ГБУЗ «Магаданский областной онкологический диспансер»

г. Магадан, Магаданская область

АДИПОКИНЫ И РЕЦЕПТОРЫ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

***Аннотация:** в статье проведен анализ современного состояния проблемы патогенеза рака эндометрия. Авторы делают вывод, что вопросы патогенеза рака эндометрия обсуждаются во взаимосвязи с метаболическим синдромом, однако молекулярные механизмы развития этой патологии не изучены.*

***Ключевые слова:** адипокины, рецепторы, ростовые факторы, патогенез, рак эндометрия.*

Метаболический синдром широко распространен среди населения развитых стран и представляет существенную угрозу здоровью населения. Больные с метаболическим синдромом, в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований [1; 29]. В этом аспекте наиболее часто упоминаются рак эндометрия, рак молочной железы в постменопаузе, рак ободочной кишки как для мужчин, так и для женщин

[2; 5; 30]. Кроме того, данные эпидемиологических, экспериментальных, трансляционных и клинических исследований поддерживают гипотезу о том, что метаболический синдром является не только важным фактором риска развития некоторых типов рака, но и вовлечен в процессы опухолевой прогрессии [4; 6; 8]. Большинство трансляционных и экспериментальных исследований о связи метаболического синдрома с молекулярными механизмами развития рака выполнены на клеточных линиях или на клиническом материале рака молочной железы, однако другие локализации рака, ассоциированного с метаболическим синдромом, в частности, рак эндометрия изучены недостаточно.

*Рецепторы ростовых факторов и адипокинов в патогенезе
злокачественных новообразований*

Рак эндометрия занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации у женщин и характеризуется высокими темпами прироста заболеваемости за последние 10 лет (34,2%) [9; 10; 28]. Это диктует необходимость проведения более детального изучения молекулярных механизмов вовлеченности метаболического синдрома в процессы опухолевого роста и опухолевой прогрессии, которые исследованы недостаточно. Однако имеющиеся литературные данные позволяют полагать, что влияние метаболического синдрома на опухолевые клетки опосредуется через стимуляцию экспрессии ростовых и транскрипционных факторов, что в комплексе обуславливает активацию множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность и адгезию, формирование инвазивного потенциала и химиорезистентности [11; 21; 27]. Одним из путей влияния метаболического синдрома на опухолевые клетки может являться система инсулиноподобных факторов роста (ИФР-система), включающая инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), шесть связывающих инсулиноподобные факторы роста белков (IGFBPs), тирозинкиназный рецептор IGF-1R, а также протеазу, расщепляющую IGFBP-4 и IGFBP-5 – PAPP-A, которая находится в тесной связи со всеми этими процессами [12; 14; 16].

Для прогрессии рака эндометрия важно также значение экспрессии рецепторов трансформирующего фактора роста бэтта – TGFβ-1R, TGFβ-2R. Данные рецепторы активируются соответствующими лигандами – TGF-beta трех типов, которые в свою очередь синтезируются в виде молекул-предшественников, содержащих TGF-beta гомодимер и дополнительную область. Тем или иным образом активированные TGF-beta димеризуются и в такой форме связываются с рецептором второго типа, который присоединяет и фосфорилирует рецептор первого типа. Рецептор первого типа впоследствии присоединяет и фосфорилирует R-SMAD рецептор. Один из R-SMAD, SMAD3, вовлекается в индуцирование апоптоза. R-SMAD далее связывается с SMAD4 и формирует гетеродимерный комплекс. Этот комплекс входит в клеточные ядра, где действует как транскрипционный фактор для разных генов, включая те гены, которые активируют митоген-активируемый протеинкиназный путь, который является пусковым механизмом апоптоза. В нормальных клетках TGF-beta, действуя через свой рецептор, блокирует клеточный цикл на G1 стадии, останавливая пролиферацию, индуцирует апоптоз или дифференцировку. Однако в злокачественных клетках TGF-beta сигнальный путь существенно изменен [17; 19]. В опухолях эпителиального происхождения как сами опухолевые клетки, так и опухолевое микроокружение секретируют значительные количества TGFbeta, которые через свои рецепторы ингибируют апоптоз, индуцируют ангиогенез, существенно модифицируют местный иммунный ответ на растущую опухоль. Для ряда опухолей, показано, что TGFbeta индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход с формированием химио-радиорезистентных клеточных клонов мезенхимальноподобного и похожего на стволовые клетки фенотипа [18; 25]. Таким образом, в опухолях TGFbeta действует преимущественно как опухолевый промотор.

При наличии метаболического синдрома формируется комплекс гормонально-метаболических нарушений, включающий гипергликемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, гиперинсулинемию, гиперлептинемию, снижение уровня сывороточного адипонектина и другие нарушения. Причем в отношении влияния на экспрессию ростовых факторов, по-видимому, наиболее

значимы изменения сывороточного и тканевого уровней важнейших адипокинов лептина и адипонектина и их рецепторов у больных с метаболическим синдромом. Рецептор лептина (Ob-R) относится к первому классу цитокиновых рецепторов. В результате альтернативного сплайсинга гена экспрессируются 6 изоформ рецептора. Длинная, полностью активная изоформа рецептора (Ob-Rb) экспрессируется, главным образом, в гипоталамусе, и как предполагают, регулирует энергетический гомеостаз, аппетит и т. д. Короткая форма рецептора (Ob-Ra) экспрессируется в различных тканях [26; 27]. Как полагают, протеолиз преимущественно Ob-Rb приводит к появлению растворимой формы рецептора лептина (sOb-R), не содержащей трансмембранной части и состоящей исключительно из внеклеточного-лиганд-связывающего домена рецептора. Данный вид рецептора выявлен в ряде биологических жидкостей, в том числе и в сыворотке крови, его уровень обратно пропорционален степени ожирения и уровню лептина в сыворотке крови [22; 23]. Только длинная изоформа рецептора лептина способна полностью трансдуцировать сигнал от лиганда (лептина) к клетке и включает активацию, главным образом, JAK/STAT сигнального пути. Показано, что эффекты лептина опосредовались через активацию двух видов рецепторов с вовлечением множества сигнальных путей, ответственных, в том числе за повышение экспрессии ряда ростовых факторов, а именно IGFs [25; 29]. Данные литературы также свидетельствуют об активации по крайней мере трех общих сигнальных путей (PI3K/Akt/mTOR путь, а также пути с вовлечением малых ГТФ-аз, ассоциированных с клеточной подвижностью – Rac1- и Cdc42-опосредованный) как через рецепторы лептина, так и через IGF-1R во многих опухолевых клеточных линиях. Принимая во внимание, что экспрессия IGFs может быть как NF-κB, так и HIF-1-зависимой, связь между метаболическим синдромом и ИФР-системой может быть опосредована через активацию лептином транскрипционных факторов, в частности, HIF-1 альфа [12].

Функциональным антагонистом лептина является адипонектин, эффекты которого опосредуются через активацию 2 видов соответствующих рецепторов

AdipoR1 и AdipoR2. Содержание этих рецепторов в опухолях достаточно вариабельно. В гормонозависимых опухолях, патогенез которых ассоциирован с метаболическим синдромом, рецепторы лептина и адипонектина рассматриваются как мишени для таргетной терапии и в качестве особых прогностических факторов у больных с метаболическими нарушениями [15].

*Экспрессия рецепторов ростовых факторов, рецепторов адипокинов
при раке эндометрия*

Длинная форма рецептора лептина (Ob-Rb) преимущественно экспрессируется во многих клеточных линиях эндометриальной карциномы человека, а экспрессия обоих видов рецепторов выявлена на клиническом материале эндометриальных карцином и четко коррелировала с индексом массы тела [17]. На различных клеточных линиях рака эндометрия получены данные об ингибировании адипонектином лептин-индуцированной пролиферации, инвазии, избыточной клеточной подвижности и индукции апоптоза. Показано, что в нормальном и малигнизированном эндометрии присутствуют 2 типа рецепторов к адипонектину, экспрессия их снижена в малигнизированном эндометрии и коррелирует с уровнем экспрессии рецепторов прогестерона, а сниженная экспрессия AdipoR1 ассоциировалась с миометриальной инвазией и метастатическим поражением лимфатических узлов [22].

Mc Campbell et al. (2006) впервые была описана высокая экспрессия и активация IGF-1R, а также компонентов фосфатидилинозитол-3 фосфат киназного/Akt пути в образцах атипичного гиперплазированного эндометрия и аденокарциномах эндометрия [14]. Имеется лишь несколько публикаций, где компоненты TGFbeta сигнального пути исследовались в контексте клинических аспектов или прогноза при раке эндометрия. В исследовании Piestrzeniewicz-Ulanska D. et al. (2004) было показано, что в аденокарциномах со значительной миометриальной инвазией уровень TGFbeta-2R был значительно выше, а уровень SMAD2 и SMAD4 – значительно ниже по сравнению с неинфильтрирую-

щими миометрий карциномами [16]. Однако до настоящего времени в литературе не обсуждалась прогностическая значимость IGF-1R, TGFbeta-1R и -2R при раке эндометрия, а также у больных с метаболическим синдромом.

*Экспрессия циклооксигеназы-2 при предраковых заболеваниях
и раке эндометрия: молекулярные маркеры прогрессии
эндометриальной гиперплазии и рака эндометрия*

Имеется несколько работ, где экспрессия циклооксигеназы-2 (иммуногистохимические исследования) изучалась как при предраковых заболеваниях, так и при раке эндометрия. Показано, что у больных в постменопаузе как эпителиальная, так и стромальная экспрессия циклооксигеназы-2 была значительно выше в малигнизированных полипах по сравнению с доброкачественными [11]. В работе Steinbakk A. с соавт. (2011) было показано, что в комбинации с морфометрическими параметрами экспрессия циклооксигеназы-2 в гиперплазированном эндометрии обладает хорошей прогностической значимостью [17]. При исследовании экспрессии циклооксигеназы-2 в карциномах эндометрия получены достаточно разноречивые данные. Так, по данным Jongen V. H. с соавт (2009) данный фермент экспрессировался в 34% случаев, однако по данным других авторов – значительно чаще (72–97%) [10]. При этом в исследовании Н.А. Болдарян с соавт. (2008) было выявлено более яркое мембранное окрашивание в инвазивных структурах опухоли. В серозно-папиллярных, светлоклеточных карциномах отмечалось более интенсивное мембранное окрашивание, чем в эндометриоидных карциномах. При проведении анализа по Каплан-Майеру выявлена связь между экспрессией циклооксигеназы-2 в опухоли и выживаемостью больных: при отсутствии экспрессии общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость была значительно выше, по сравнению с больными с отчетливой экспрессией фермента (более 2 баллов по 5 бальной шкале) [9]. Однако, по данным других авторов прогностической значимости фермента и связи его экспрессии с другими параметрами не было выявлено [7], кроме того, связь с метаболическим синдромом не была проанализирована ни в одном исследовании. Подученные данные без-

условно свидетельствует о необходимости продолжения исследований по выяснению роли циклооксигеназы-2 в патогенезе рака эндометрия с выявлением, возможно, новых прогностических факторов у больных раком эндометрия.

Таким образом, проведенный анализ современного состояния проблемы показал, что вопросы патогенеза рака эндометрия обсуждаются во взаимосвязи с метаболическим синдромом, однако молекулярные механизмы развития этой патологии не изучены.

Список литературы

1. Белобородова Э.И. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом / Э.И. Белобородова, И.П. Челнова, Е.В. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. – №3–1. – С. 33–38.
2. Бочкарева Н.В. Роль инсулиноподобных факторов роста и связывающих их белков в патогенезе и прогнозе рака эндометрия / Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2009. – №3. – С. 46–50.
3. Вершинина Е.О. Качество жизни пациентов с электрокардиостимуляторами, имплантированными по поводу брадиаритмий / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин, С.В. Попов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – №60. – С. 54–58.
4. Кравец Е.Б. Метаболический синдром – взгляд эндокринолога / Е.Б. Кравец, Л.И. Тюкалова, Н.П. Гарганеева [и др.]. – Томск, 2008.
5. Кобалава Ж.Д. Результаты Российской научно-практической программы Аргус 2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде [и др.] // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 60–67.
6. Кондакова И.В. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека / И.В. Кондакова, Л.В. Спирина, В.Д. Коваль [и др.] // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – №3. – С. 444.

7. Мамонтова Н.С. Определение активности каталазы у больных хроническим алкоголизмом / Н.С. Мамонтова, Э.И. Белобородова, Л.И. Тюкалова // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 66. – №2. – С. 60–63.

8. Посохов И.Н. Вероятность тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами по ретроспективной клинической оценке / И.Н. Посохов, Л.И. Тюкалова, Е.Е. Васильченко [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 14–17.

9. Тюкалова Л.И. Роль описторхоза в развитии вторичной нейроциркуляторной дистонии и метаболических изменений миокарда / Л.И. Тюкалова, И.Н. Посохов, Э.И. Белобородова [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73. – №11. – С. 81–83.

10. Тюкалова Л.И. Структурно-функциональное поражение сердечно-сосудистой системы при хроническом описторхозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1999.

11. Чернышова А.Л. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №5. – С. 68–74.

12. Чернышева А.Л. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышева, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2005. – №3. – С. 22–25.

13. Чернышова А.Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышева, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 37–40.

14. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – Томск, 2009.

15. Чернышова А.Л. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, С.Э. Красильников // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №2. – С. 72–78.
16. Чернышова А.Л. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки / А.Л. Чернышова, А.Ю. Ляпунов, Л.А. Коломиец [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №3. – С. 28–33.
17. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: Дис. ... д-ра мед. наук / ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН». – Томск, 2009.
18. Чернышова А.Л. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №1. – С. 79–84.
19. Чернышова А.Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышева, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 37–40.
20. Чернышова А.Л. Роль опухолевого маркера СА-125 в выявлении рецидива рака яичников и определения тактики лечения / А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №3. – С. 34–37.
21. Чернышова А.Л. Оптимизация выбора адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии / А.Л. Чернышова, Ж.А. Старцева, А.А. Затолокина // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – №6. – С. 54–59.
22. Чернышова А.Л. Выбор адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии / А.Л. Чернышова, Ж.А. Старцева, А.А. Затолокина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34. – №5. – С. 67–72.
23. Чернышова А.Л. Новые подходы к лечению предрака и рака шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – №1. – С. 51–53.

24. Чернышова А.Л. Особенности гормонального и энергетического баланса у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – №1. – С. 65–71.

25. Чернышова А.Л. Возможности лечения HPV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприносин» / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец // РМЖ. – 2012. – Т. 20. – №1. – С. 11–15.

26. Чернышова А.Л. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2015. – №2 (13). – С. 64–70.

27. Чернышова А.Л. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, И.Г. Синилкин [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35. – №4. – С. 9–14.

28. Юнусова Н.В. Связь экспрессии металлопротеиназы RARР-А с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов при раке эндометрия / Н.В. Юнусова, Л.В. Спирина, И.В. Кондакова [и др.] // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2013. – №3. – С. 284.

29. Юнусова Н.В. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием / Н.В. Юнусова, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – №4. – С. 619–623.

30. Шаншашвили Е.В. Метаболический синдром при раке эндометрия: связь с инвазией, ассоциированными с клеточной подвижностью белками и прогнозом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lib.knigix.ru/23meditsina/394929-1-metabolicheskiy-sindrom-pri-rake-endometriya-svyaz-invaziey-associirovannimi-kletoch.php> (дата обращения: 29.05.2017).