

ФАКТОРЫ РОСТА СЕМЕЙСТВА VEGF И FGF 21 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Изучены в сыворотке крови 76 больных раком яичников при I–IV стадии (серозная цистаденокарцинома) и 47 больных доброкачественными опухолями яичников (серозная папиллярная цистаденома) уровни VEGF-A, sVEGF-R1 и FGF21. В качестве контрольной группы изучена сыворотка крови здоровых доноров. Установлено, что семейство VEGF играет важнейшую роль в регуляции функции эндотелиальных клеток кровеносной сосудистой сети, влияющую на онкогенез; уровни VEGF-A в сыворотке крови коррелируют с клиническими стадиями рака яичников, разделяя ранние и распространенные формы. Роль FGF21 при раке яичников пока достаточно не ясна. Возможно, помимо функционирования как эндокринного фактора этот агент является отражением метаболического стресса и митохондриальной дисфункции. Очевидным является участие FGF-21 в опухолевом перерождении половых эндокринных желёз, т.к. он экспрессирован у всех больных, но при раке яичников достоверно выше, чем при цистаденомах.

Ключевые слова: рак яичников, факторы роста VEGFA, его рецептор sVEGF-R1 и FGF 21, сыворотка крови.

GROWTH FACTORS OF VEGF AND FGF 21 FAMILY IN BLOOD SERUM IN THE OVARIAN CANCER DYNAMICS

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Verenikina E.V., Cheryarina N.D., Kozlova L.S., Pogorelova Yu.A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Levels of VEGF-A, sVEGF-R1 and FGF21 were studied in the blood serum of 76 patients with stage I-IV ovarian cancer (serous cystadenocarcinoma) and 47 patients with benign ovarian tumors (serous papillary cystadenoma). The blood serum of healthy donors was used as the control. The VEGF family was found to play a crucial role in the regulation of the function of vascular endothelial cells which affects oncogenesis; VEGF-A levels in the blood serum correlate with clinical stages of ovarian cancer, differentiating early and advanced forms. The role of FGF21 in ovarian cancer is still not clear enough. Perhaps, in addition to functioning as an endocrine factor, the agent is a reflection of metabolic stress and mitochondrial dysfunction. Participation of FGF-21 in malignant transformation of sexual endocrine glands was obvious as it was expressed in all patients, however being significantly higher in ovarian cancer than in cystadenoma.

Keywords: ovarian cancer, VEGFA growth factors, its receptor sVEGF-R1 and FGF 21, blood serum.

Эпителиальный рак яичников является одним из наиболее злокачественных новообразований, уровень заболеваемости которым остается достаточно высоким с высокой смертностью [1]. Опухоли яичников чаще возникают бессимптомно. Гистогенез опухолей яичников, в том числе доброкачественных, до конца не изучен, чем и объясняются разногласия о происхождении той или иной опухоли. Клинико-морфологические проявления опухолей яичников весьма разнообразны. Доброкачественные опухоли яичников независимо от строения и клинических проявлений имеют много сходных черт. В диагностике злокачественных опухолей яичников большое место отводят определению разнообразных биологических веществ, в первую очередь биохимическими методами, поскольку не существует специфически достоверных клинических симптомов какой-либо опухоли

яичников.

Этиология и патогенез рака яичников требуют уточнения, отчасти потому, что редко можно найти определённые предраковые состояния, а отчасти – этот рак, как правило, имеет настолько сложную и неоднородную гистологическую картину, что её пока невозможно объяснить с точки зрения классической биологии. Отсутствие практических методов скрининга и чётких симптомов на ранних стадиях развития опухоли обуславливают трудности успешного лечения заболевания. Развитие эпителиального рака яичников, как и других злокачественных опухолей, имеет выраженную зависимость от патологической сосудистой сети, обусловленной мобилизацией системы ростовых факторов [5]. Активация факторов семейства VEGF, известных как «сосудистые факторы проницаемости», играет ключевую роль в этом процессе [12]. Вместе с тем исследования о важности VEGF при эпителиальном раке яичников и его связь с прогнозом развития заболевания показали противоречивые результаты [8,9]. Помимо VEGF, несколько других факторов роста оказывают существенный проангиогенный эффект, в том числе фактор роста фибробластов (FGF), который принимается во внимание при разработке комбинированной терапии для преодоления устойчивости к анти-VEGF терапии [3]. Известно, что FGF оказывает синергетический эффект с VEGF, а также повышает экспрессию других проангиогенных факторов [7,10]. Главным открытием в последнее десятилетие является характеристика эндокринных FGFs – FGF19, FGF21 и FGF23. Эндокринные члены FGF подсемейства регулируют различные физиологические процессы, однако работ, связанных с изучением факторов эндокринного подсемейства FGF, при злокачественной патологии крайне мало [7,13].

Вместе с тем улучшение понимания биологии рака и основных механизмов, регулирующих процесс прогрессии рака, способствует развитию целенаправленной терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение в сыворотке крови больных серозным раком яичников при I–IV стадии заболевания и серозными папиллярными цистаденомами уровня VEGF-A, его рецептора VEGF-R1 и FGF21.

Материалы и методы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали сыворотку крови, полученную от 76 больных эпителиальным раком яичников (серозная цистаденокарцинома), 47 больных доброкачественными опухолями яичников (серозная папиллярная цистаденома), поступивших на оперативное лечение в отделение онкогинекологии РНИОИ. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных составил: при злокачественных новообразованиях – $51,5 \pm 1,7$ лет, при доброкачественных опухолях –

48,8±2,7. В качестве контрольной группы изучена сыворотка крови здоровых доноров (n=20), возраст которых составил 52,3±1,9 лет.

Методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), FGF21 (BCM Diagnostics SK00145–01, США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ MicrosoftExcel (Windows XP). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты изучения некоторых факторов роста представлены в таблице. Было установлено, что практически все показатели в сыворотке крови при серозных цистаденомах значимо отличались от показателей здоровых доноров.

Так уровень VEGFA был повышен в 1,8 раза, sVEGFR1 – в 2 раза и FGF21 – в 2,6 раза. При этом величина показателя VEGFA/ sVEGFR1, характеризующая свободный уровень VEGFA, не имела достоверных отличий от значений в сыворотке крови доноров (1,8±0,3 против 2,0±0,2).

При раке яичников отмечено динамическое нарастание в сыворотке крови содержания VEGFA относительно как показателей доноров, так и значений при доброкачественных процессах. Так уровень указанного фактора в сыворотке крови больных при $T_1N_0M_0$ превышал контрольные значения и показатели при цистаденомах в 2,9 раза и 1,6 раза ($P < 0,05$) соответственно, при $T_2N_0M_0$ – в 3,1 раза и 1,7 раза ($P < 0,05$), при $T_3N_xM_0$ – в 5,5 раза и 3 раза, при $T_4N_{x-1}M_0$ – в 5,8 раза и 3,1 раза. Уровень sVGFR1 при всех стадиях рака яичников был равнозначен, в среднем в 2 раза выше показателя у здоровых доноров и не имел значимых отличий от уровня при доброкачественных процессах. А соотношение VGFA/ sVGFR1 при $T_1N_0M_0$ и $T_2N_0M_0$ превосходило значения доноров и лиц с доброкачественной патологией в среднем в 1,5 раза (в среднем 3,0±0,6 против 2,0±0,2 и 1,8±0,3, $P < 0,05$), при стадиях $T_3N_xM_0$ и $T_4N_{x-1}M_0$ – в 2,9 раза (в среднем 5,6±0,6 против 2,0±0,2 и 1,8±0,3).

Уровень некоторых факторов роста семейства VEGF и FGF21
в сыворотке крови при доброкачественных и злокачественных новообразованиях
яичников

Образцы сыворотки крови	VEGF-A (пг/г мл)	sVEGF-R1 (нг/мл)	FGF21 (пг/г мл)
Здоровые доноры	201,4±18,6	100,1±11,3	0,48±0,05

Доброкачественные опухоли яичников	371,1±28,4 ¹	205,7±21,3 ¹	1,3±0,13 ¹
Больные раком яичников			
T ₁ N ₀ M ₀ (n=14)	576,3±43,9 ^{1,2}	193,9±17,5 ¹	2,2±0,2 ^{1,2}
T ₂ N ₀ M ₀ (n=18)	625,1±53,7 ^{1,2}	207,0±21,9 ¹	1,8±0,16 ^{1,2}
T ₃ N _x M ₀ (n=27)	1111,4±84,6 ^{1,2}	200,4±19,7 ¹	1,8±0,14 ^{1,2}
T ₄ N _{x-1} M ₀ (n=17)	1164,1±92,8 ^{1,2}	203,1±19,3 ¹	1,9±0,2 ^{1,2}

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к показателю у здоровых доноров;
² – достоверно по отношению к показателю при доброкачественных опухолях.

Очевидно, что уровень VEGFA в сыворотке крови больных раком яичников достоверно отличался от показателей у больных с доброкачественными опухолями. Однако уровень сывороточного sVEGFR1 не имел достоверных отличий в зависимости от морфологической принадлежности ткани (серозная цистаденома или серозная цистаденокарцинома), достоверно отличаясь от показателя у здоровых доноров. При сопоставлении содержания VEGF-A в зависимости от стадии злокачественной опухоли обращает на себя внимание сходство показателя при стадиях T1N0M0 и T2N0M0, а затем при стадиях T3NxM0 и T4Nx-1M0.

Полученные нами результаты противоречат имеющимся данным о попытке определить дифференциальную роль VEGF в сыворотке крови больных доброкачественными и злокачественными опухолями яичников, а также связь между прогностическими факторами и VEGF [14]. Авторы не установили существенных различий для VEGF между изучаемыми группами, а также при оценке по степени дифференцировки опухоли и стадии в группе злокачественных опухолей. Другая группа авторов [11] при изучении сыворотки крови больных раком яичников и доброкачественными опухолями яичников, напротив, пришла к выводу, что VEGF является полезным маркером для прогнозирования рака. Кроме того, было обнаружено, что сывороточные уровни VEGF коррелируют с клинической стадией рака яичников [6]. Очевидно, этот вопрос всё ещё остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Учитывая то, что яичники представляют собой эндокринный орган, представляло интерес изучить уровень одного из факторов роста, относящихся к эндокринному подсемейству FGF – FGF-21. Было установлено, что показатель FGF-21 в сыворотке крови при серозных цистаденомах яичников значимо отличался от показателя здоровых

доноров, превышая его в 2,6 раза (табл.). При раке яичников, вне зависимости от стадии, процесса уровень FGF-21 был повышен в 4,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$), соответственно, относительно показателя у здоровых доноров и больных, имеющих серозные цистаденомы яичников.

Мы не встретили данных о содержании FGF-21 при патологии яичников. Имеющиеся в литературе исследования показывают повышение этого фактора при других злокачественных заболеваниях, в том числе и эндокринно-зависимого органа, каким является простата [7], и печени как органе, в котором осуществляется метаболизм гормонов [13].

Заключение. Таким образом, представленные в настоящем исследовании результаты доказывают, что семейство VEGF играет важнейшую роль в регуляции функции эндотелиальных клеток кровеносной сосудистой сети, влияющую на онкогенез. Кроме того, нами установлено, что сывороточные уровни VEGF коррелируют с клиническими стадиями рака яичников, разделяя ранние и распространенные формы.

Что касается роли FGF-21 при раке яичников, пока сложно делать какие-то выводы. Возможно, помимо функционирования как эндокринного фактора с важной ролью в регуляции гомеостаза липидов, глюкозы и энергетического метаболизма этот агент является отражением метаболического стресса, митохондриальной дисфункции и нарушения энергетического обмена [2,4]. Мы полагаем очевидным участие FGF-21 в опухолевом перерождении половых эндокринных желёз, т.к. ранее было доказано, что оно нарастает в зависимости от пролиферативной активности опухоли [7,13], а в наших исследованиях FGF-21 экспрессирован у всех больных, но при раке яичников достоверно выше, чем при цистаденомах.

Список литературы

1. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Тарасов В.А., Литанская Н.В., Кит О.И., Еремеева А.А., Матишов Д.Г. Уровень онкологической заболеваемости как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Ростовской области) // Вестник Южного научного центра РАН. 2013. Т. 9, № 3. С. 7-14.
2. Andrew C.A., Coskun T., Cheng C.C., Gimeno R.E., Luo Y., Kharitononkov A. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue // MolMetab. 2012. V.2. P. 31–37.
3. Choi H-J., Pena G.N. A., Pradeep S., Cho M. S., Coleman R. L., Sood A. K. Anti-vascular therapies in ovarian cancer: moving beyond anti-VEGF approaches // Cancer Metastasis Rev. 2015.

V.34, № 1. P. 19–40.doi: 10.1007/s10555-014-9538-9.

4. Chow M. D.L., Gao J., Qing Y., Zhidan W., Gromada J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism through activation of AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway // *Proc Natl AcadSci USA*. 2010. V.107, № 28. P.12553-12558. DOI: 10.1073 / pnas.1006962107 PMID: PMC2906565.

5. Crawford J., Ferrara N. VEGF inhibition: findings from preclinical and clinical studies // *Studies of cells and tissues*. 2009. V.335. P. 261-269.

6. Desai A., Xu J., Aysola K., Akinbobuyi O., White M., Reddy V.E., Okolí J., Clark C., Partridge E.E., Childs Ed, Beech D.J., Rice M.V ., Reddy E.S.P., Rao V.N. The molecular mechanism of binding of BRCA1 dysfunction High Grade Serous Epithelial ovarian carcinoma with peritoneal permeability and ascites // *J Gynecol Res*. 2015. V.1, № 1. P.103. DOI: 10,15744 / 2454-3284.1.103.

7. Feng S., Dakhova O., Creighton C. J., Ittmann M. Endocrine FGF19 fibroblast growth factor promotes the development of prostate cancer // *Cancer Res*. 2013. V.73, № 8. P.2551-2562. DOI: 10,1158 / 0008-5472.CAN-12-4108.

8. Hata K, Watanabe Y, Nakai H, Hata T, Hoshiai H. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy // *Anticancer Res*. 2011. V.31. P.731–738.

9. Ledermann JA, Marth C, Carey MS, Birrer M, Bowtell DD, Kaye S, McNeish I, Oza A, Scambia G, Rustin G, Stehman FB, Gershenson D, Thomas G, Berns E, Casado A, Ottevanger N, Hilpert F, Kim BG, Okamoto A, Bacon M, Kitchener H, Stuart GC. Role of molecular agents and targeted therapy in clinical trials for women with ovarian cancer // *Int J Gynecol Cancer*. 2011. V.21. P.763–770. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821b2669.

10. Liu C., Heymach J., Overman M., Tran H., Kopetz C. For VEGF: inhibition of fibroblast growth factor ways and antiangiogenesis // *Clin Cancer Res*. 2011. V. 17. P. 6130-6139.

11. Szubert S., Moszynski R., Michalak S., Nowicki M., Sajdak S., Szpurek D. The associations between serum VEGF, bFGF and endoglin levels with microvessel density and expression of proangiogenic factors in malignant and benign ovarian tumors // *Microvasc Res*. 2016. V.107. P.91-96. doi: 10.1016/j.mvr.2016.06.002.

12. Taraboletti D.G., Patton V., Alzani R., Perego P., Fruscio R., Jürgensmeier J.M., Giavazzi R., Belotti D. Vascular endothelial growth factor contributes to the progression of ovarian carcinoma through paracrine and autocrine mechanisms // *Am J Pathol*. 2014. V.184, № 4. P.1050-1061.

13. Yang C, Lu W, Lin T, You P, Ye M, Huang Y, Jiang X, Wang C, Wang F, Lee MH, Yeung SC, Johnson RL, Wei C, Tsai RY, Frazier ML, McKeehan WL, Luo Y. Activation of Liver FGF21 in hepatocarcinogenesis and during hepatic stress // BMC Gastroenterol. 2013. V.13. P. 67.
14. Yıldırım N., Dikmen Y., Terek M.C., Akman L., Gunel N.S., Aktan C., Zekioglu O., Gunduz C. Does preoperative serum vascular endothelial growth factor and migration inhibitory faktorpredskazat nature of adnexal masses? Potential-controlled study // J ObstetGynaecol. 2016. V.13. P.1-5.