

---

---

# ОБЗОРЫ

---

---

УДК: 618.14–006.6+616-002.18–091.818

## ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА И СВЯЗЫВАЮЩИЕ ИХ БЕЛКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»*

В обзоре представлены данные об инсулиноподобных факторах роста (ИФР) и связывающих их белках, которые регулируют биодоступность ИФР-I и ИФР-II. Показана связь этих факторов роста с пролиферацией, апоптозом и выживаемостью клеток. ИФР-I, -II, их рецептор и ИФР-связывающие белки играют важную роль в регуляции миграции и подвижности опухолевых клеток. Регуляция экспрессии ИФР и связывающих их белков в эндометрии осуществляется эстрогенами и прогестероном. Оценено значение ИФР, их рецептора и ИФР-связывающих белков в патогенезе рака эндометрия.

Ключевые слова: инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки, пролиферация, апоптоз, клеточная подвижность, рак эндометрия.

### INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS BINDING PROTEINS IN PATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL CANCER

N.V. Bochkareva, I.V. Kondakova, L.A. Kolomiets, A.L. Chernyshova

*Cancer Research Institute, Tomsk*

The paper presents the data on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-receptor and IGF-binding proteins which regulate the IGF-I and IGF-II bioavailability. The relationship of IGFs with cell proliferation, apoptosis and survival is discussed. IGF-I, -II, their receptor and IGF-binding proteins play an important role in the regulation of migration and motility of tumor cells. The expression of IGFs and IGF-binding proteins in the endometrium is regulated by estrogens and progesterone. Importance of IGFs, IGF-receptor and IGF-binding proteins in pathogenesis of endometrial cancer has been evaluated.

Key words: insulin-like growth factors, insulin-like growth factors binding proteins, cell proliferation, apoptosis, cell motility, endometrial cancer.

**Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) и их рецептор: связь с пролиферацией, апоптозом и выживаемостью клеток. Белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста, их значение в регуляции биодоступности ИФР-I и ИФР-II.**

В настоящее время сформировано понятие о сигнальном пути, в который входят инсулиноподобные факторы роста (ИФР), – ИФР-I и ИФР-II и рецептор ИФР I типа. Тканевая регуляция работы этой сигнальной системы осуществляется 6 белками, связывающими инсулиноподобные факторы роста (IGFBPs) [12]. ИФР представляют собой группу факторов роста, которые структурно похожи на инсулин. Сами по себе пептиды гомологичны до 65 %. ИФР-I и ИФР-II имеют соответственно 43 %

и 41 % гомологии с инсулином. Основным источником ИФР в организме человека является печень, но эти пептиды также синтезируются в большинстве тканей организма. Оба фактора в крови человека циркулируют в виде белкового комплекса, состоящего из IGFBP-3, молекулы ИФР-I или ИФР-II и кислото-лабильной субъединицы, только около 5–6 % ИФР остаются в свободной форме (табл. 1). У взрослых уровень обоих ИФР остается относительно стабильным и не изменяется в течение дня [1]. ИФР-I и ИФР-II являются мощными митогенными факторами для клеток многих злокачественных опухолей, в т.ч. для рака эндометрия, кроме того, они оказывают антиапоптотический эффект [31]. Показана возможность продукции ИФР злокачественными опухолями.

Рецептор ИФР I типа (IGF-IR) – член семейства рецепторных тирозинкиназ, состоит из двух  $\alpha$ -субъединиц и двух  $\beta$ -субъединиц. При связывании ИФР с экстрацеллюлярной  $\alpha$ -субъединицей IGF-IR происходит активация киназного домена рецептора с последующим фосфорилированием тирозиновых остатков, что, в свою очередь, ведет к рекрутированию в область  $\beta$ -субъединиц адапторных молекул, таких как субстраты инсулинового рецептора 1 и 2. В результате активируются множественные пути, включающие сигнальный путь с вовлечением митоген-активируемой протеинкиназы и фосфатидилинозито-3-киназный путь, которые ведут к стимуляции клеточной пролиферации, подавлению апоптоза в клетках, увеличению клеточной подвижности и другим эффектам (рис. 1) [39]. Было показано, что ген инсулинового рецептора типа B локализуется в хромосоме 19, в то время как ген для рецептора ИФР-I идентифицирован на дистальном участке длинного плеча хромосомы 15. Таким образом, два рецептора являются продуктом различных генов и, соответственно, регулируются различными регуляторными системами [1]. На фетальных и опухолевых клетках выявлен так называемый инсулиновый рецептор типа A. Показано, что ИФР-II практически с одинаковой аффинностью связывается как с классическим IGF-IR, так и с инсулиновым рецептором типа A [14].

В дополнение к связыванию с IGF-IR на клеточной мембране ИФР также с высокой аффинностью связываются с шестью протеинами (табл. 1). IGFБPs обнаружены в широком спектре биологических жидкостей: в сыворотке крови, в амниотической, цереброспинальной, семенной, фолликулярной жидкостях, а также в культуральных клеточных линиях [1, 22]. Важнейшей функцией всех IGFБPs является ограничение эффектов ИФР путем связывания с ними вблизи мембраны в экстраклеточном матриксе. Так, IGFБP-6, который в значительно большей степени связывает ИФР-II по сравнению с ИФР-I, ингибирует ИФР-II, индуцируемую, но не базальную пролиферацию, адгезию и способность к формированию колоний в клетках колоректального рака [27]. Как ранее было показано, некоторые посттрансляционные модификации IGFБPs, такие как фосфорилирование, протеолиз и полимеризация, существенно изменяют их функции и, в первую очередь, влияют на способность связывать ИФР [34].

В физиологических концентрациях ИФР-I и ИФР-II защищают многие типы клеток в экспериментах *in vitro* от различных проапоптотических стимулов, включая экспозицию этопозида, сверхэкспрессию c-myc, полное удаление факторов роста из инкубационной среды, ультрафиолетовое облучение, активацию Fas-рецептора. В экспериментах *in vivo* сниженная экспрессия

Таблица

**Белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста**

Название белка	Функции	Модификация действия
IGFBP-1	Связывает ИФР, стимулирует ИФР-независимую клеточную подвижность	Дефосфорилирование, полимеризация тканевой транслугаминазой
IGFBP-2	Преимущественно связывает ИФР-II	Протеиназы неизвестны
IGFBP-3	Основной транспортный белок для ИФР-I и ИФР-II в сыворотке крови, секретируется многими клетками связывает ИФР	Протеолиз сериновыми протеиназами, катепсинами, метриксными металлопротеиназами
IGFBP-4	Связывает ИФР	Протеолиз RAPP-A
IGFBP-5	Связывает ИФР, стимулирует ИФР-независимую клеточную подвижность	Протеолиз RAPP-A, связывание с белками экстраклеточного матрикса
IGFBP-6	Преимущественно связывает ИФР-II	Посттрансляционные модификации неизвестны

Примечание: RAPP-A – белок плазмы крови, ассоциированный с беременностью

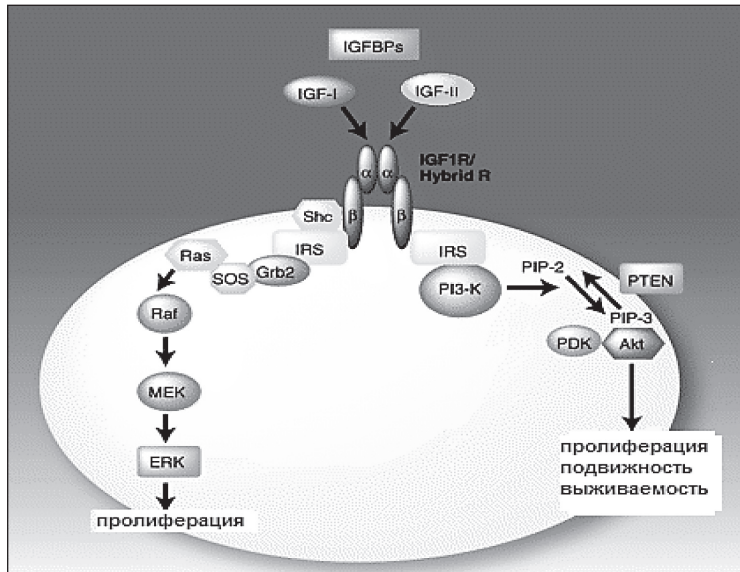


Рис. 1. ИФР-опосредованный сигнальный путь.

Примечание: IGF-1R – ИФР-рецептор I типа; IGF-I и IGF-II – инсулиноподобные факторы роста – лиганды IGF-1R; IGFBPs – протеины, связывающие ИФР и регулирующие их биодоступность; IRS – внутриклеточные субстраты инсулинового рецептора, Ras, Raf, MEK и ERK – компоненты митоген-активируемого протеинкиназного сигнального пути; PI3-K – фосфатидилинозитол-3 киназа; PIP-2 – фосфатидилинозитолдифосфат; PIP-3 – фосфатидилинозитолтрифосфат; PDK – фосфонозитидзависимая киназа; Akt – компонент PI3-K/Akt сигнального пути; PTEN – внутриклеточная фосфатаза; ген-супрессор, регулирует активность PI3-K/Akt сигнального пути

как ИФР-I, так и ИФР-II ассоциировалась с активацией апоптоза. Например, использование антисмысловой олигонуклеотидной последовательности к мРНК ИФР-II значительно снижает пролиферацию клеток панкреатической карциномы и индуцирует апоптоз [9]. В исследованиях было показано, что при связывании ИФР со своим рецептором в ряде клеток ингибируется активация эффекторных каспаз-3 и -7 на этапе их процессирования [36]. Кроме того, выявлена активация экспрессии мРНК IGFBP-3 при экспозиции ДНК-повреждающих факторов в клетках рака молочной железы, экспрессирующих дикий, но не мутантный тип p53 [9].

Выявлено, что ИФР-I и ИФР-II защищают клетки колоректальной карциномы человека HT29-D4 от апоптоза, индуцированного фактором некроза опухолей альфа. В дальнейших исследованиях было показано, что предотвращение цитокин-индуцированного апоптоза – это процесс, не зависящий от молекул клеточной адгезии, и включает активацию ядерного фактора NF-κB, важнейшего фактора выживаемости клеток [16]. Следует отметить, что большинство данных о роли ИФР-опосредованного сигнального пути в процессах пролиферации, апоптоза и выживаемости получены на клеточных культурах и некоторых клеточных опухолевых линиях. В то же время отсутствуют аналогичные данные в отношении нетрансформированных и

трансформированных тканей, что представляет значительный интерес.

### ИФР-I, II, их рецептор и ИФР-связывающие белки в регуляции миграции и подвижности опухолевых клеток.

Верхние этажи сигнальных путей, активируемые связыванием рецепторов ростовых факторов со своими лигандами, ответственны за стимуляцию не только размножения, но и движения клеток. Активация G-белков семейства Ras и фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K), находящихся на пересечении сигнальных путей от многих рецепторов, ведет к повышению активности как MAP-киназ – ключевых регуляторов клеточного цикла, так и малых ГТФаз семейства Rho, играющих центральную роль в реорганизации цитоскелета и регуляции движения клеток [3].

Возрастание миграционной активности опухолевых клеток происходит в процессе образования метастазов. Ряд авторов считают, что опухолевая инвазия является по своей сути нерегулируемой клеточной подвижностью [23]. Большинство данных о роли IGF-1R в процессах адгезии, миграции и метастазирования получены на примере клеток рака молочной железы.

Рецептор ИФР I типа (IGF-1R) – член семейства рецепторных тирозинкиназ. Хотя ингибирование IGF-1R сигнального пути существенно

ограничивает рост клеток рака молочной железы *in vitro* и *in vivo*, очень низкий уровень IGF-IR в этих клетках ассоциирован с высоким риском метастазирования и неблагоприятным клиническим прогнозом. Кроме того, показано, что сверхэкспрессия IGF-IR на клетках рака молочной железы сокращает их потребность в эстрогенах для пролиферации, повышает их выживаемость и тем не менее ограничивает их подвижность и рассеивание, способствуя E-кадгерин-опосредованной клеточной адгезии [20].

На клеточной линии MCF-7 (клетки высокодифференцированного рака молочной железы с низкометастатическим и низкоинвазивным фенотипом) была показана важная роль IGF-IR в клеточной адгезии и подвижности [31]. Клетки MCF-7 трансфецировали антисмысловой олигонуклеотидной последовательностью к IGF-IR, что приводило к уменьшению экспрессии IGF-IR примерно на 50 %. Используя тесты для функциональной оценки подвижности, прилипания и агрегации, было выявлено 3-кратное повышение миграционной активности клеток, практически полная потеря способности к прилипанию и снижение клеточной агрегации. Функциональные изменения сопровождались снижением экспрессии E-кадгерина на 50 %, повышением уровня p120 протеина на 80 % в цитозоле опухолевых клеток и значительным снижением уровня p120 в E-кадгерин-катенин-p120 комплексе. Эти изменения сопровождались существенным нарушением в соотношении факторов, ответственных за миграцию клеток, выявлено 2-кратное повышение в активности Rac1 и Cdc42 и снижение – Rho [31].

Таким образом, доказано, что не связанный с лигандом IGF-IR необходим для формирования функционально активного и стабильного кадгерин-катенинового комплекса. Формирование данного комплекса приводит к полноценному межклеточному контакту и повышенной адгезии клеток. E-кадгерин-опосредованный клеточный контакт приводит к секвестрации  $\beta$ -катенина и p120 протеина в связывающий регион, что обеспечивает прочное межклеточное взаимодействие, что, в свою очередь, предотвращает клеточную миграцию. Снижение экспрессии IGF-IR приводит к снижению количества

кадгерин-катениновых комплексов и изменению их конформации. Как следствие происходит перераспределение  $\beta$ -катенина и p120 протеина в цитозоль опухолевых клеток, что ведет к дифференциальной активации белков – членов семейства Rho, повышению подвижности клеток и, как следствие, к метастазированию.

Сами ИФР являются для большинства клеток мощными факторами миграции и стимулируют клеточную подвижность [12, 13]. Предполагают, что активация IGF-IR посредством связывания со своими лигандами (ИФР-I, ИФР-II) и дальнейшее повышение клеточной подвижности объясняются, по-видимому, выходом IGF-IR из кадгеринового комплекса [5]. В связи с этим повышается роль белков, связывающих ИФР на дорецепторном уровне. Так, было показано, что IGFBP-1 в высокометастатической клеточной линии рака молочной железы MDA-231BO снижал клеточную подвижность, индуцированную ИФР-I [38]. Однако ранее было показано, что сами IGFBP-1 и IGFBP-2 благодаря наличию в своей структуре интегринсвязывающего мотива (интегрины участвуют в передаче внеклеточных сигналов до элементов цитоскелета) в отсутствие ИФР стимулируют клеточную подвижность [12]. IGFBP-5 также стимулирует ИФР-независимую миграцию мезангиальных клеток и формирование в них филоподий (морфогенетические изменения, присущие движущимся клеткам) [8]. Таким образом, все компоненты ИФР-зависимого сигнального пути так или иначе вовлечены в процессы клеточной адгезии и миграции, что может свидетельствовать об их участии в инвазивном росте и метастазировании.

#### **Регуляция эстрогенами и прогестероном экспрессии инсулиноподобных факторов роста и связывающих их белков в эндометрии.**

У женщин с нормальным менструальным циклом уровень циркулирующих в сыворотке крови ИФР-I и ИФР-II не имеет различий в пролиферативную и лютеиновую фазы цикла. Концентрация ИФР-II, но не ИФР-I в яичниковой вене была значительно выше, чем в локтевой вене, что свидетельствует о том, что источником этого пептида являются яичники [1].

Показано, что в эндометрии пролиферативный эффект ИФР специфически контролируется прогестероном через регуляцию образования IGFBP-1, который синтезируется в эндометриальных стромальных клетках, достигая наивысшего уровня в лютеиновой фазе [18]. Прогестерон повышает экспрессию IGFBP-1 в строме эндометрия как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* [7]. По мнению Frost et al. [15], прогестерон и IGFBP-1 в эндометрии формируют аутокринную петлю, контролирующую пролиферацию стромальных клеток и окончание лютеиновой фазы.

В нормальной эндометрии ИФР-I и ИФР-II синтезируются в стромальных клетках, и их образование ассоциируется с дифференцировкой эндометрия. Экспрессия ИФР-I в эндометриальных стромальных клетках стимулируется эстрогенами. IGF-IR экспрессируется в эндометрии в обоих типах клеток, но в большей степени в эпителиальных. В эпителиальных эндометриальных клетках выявлена коэкспрессия ИФР-II и IGFBP-2 [6].

Таким образом, компоненты ИФР-опосредованного сигнального пути вовлечены в регуляцию нормального менструального цикла (рис. 2). Нарастание уровня эстрадиола в сыворотке крови в пролиферативную фазу цикла ведет к стимуляции экспрессии ИФР-I и



Рис. 2. Роль ИФР-опосредованного сигнального пути в регуляции менструального цикла

ИФР-II в эндометрии с последующей его пролиферацией. После овуляции и формирования в яичнике желтого тела на фоне снижения уровня эстрадиола и повышения уровня прогестерона в сыворотке крови происходит стимуляция экспрессии IGFBP-1 в эндометрии. Таким образом, значительно нивелируется пролиферативный эффект ИФР на эндометрий. Максимальные значения экспрессии IGFBP-1 в эндометрии ассоциируются с окончанием лютеиновой фазы, отторжением эндометрия и началом нового менструального цикла.

В культуре эндометриальных стромальных клеток изучена регуляция содержания IGFBP-4. Данный белок секретируется этими клетками, и при инкубации клеток или с ИФР-I, или с ИФР-II его уровень дозозависимо снижается. В то же время выявлено, что повышение уровня экспрессии IGFBP-4 связано с активацией (связыванием, фосфорилированием) IGF-IR, так как высокие концентрации инсулина (100 нг/мл) (в этих условиях инсулин взаимодействует с IGF-IR, не связываясь с IGFBPs) индуцируют повышение уровня IGFBP-4 в инкубационной среде. Таким образом, в эндометриальных стромальных клетках выявлен лиганд-индуцируемый синтез и протеолиз IGFBP-4, причем в данных клетках протеолиз преобладал [21]. ИФР-зависимая IGFBP-4 и IGFBP-5-протеазная активность была выявлена в различных типах клеток (фибробласты, остеобласты, децидуальные клетки, клетки гранулы яичника), в том числе и в эндометриальных стромальных клетках [12]. Данная протеаза была идентифицирована как ассоциированный с беременностью протеин (pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)) [26, 28].

Интересно отметить, что в гормонозависимых тканях существует определенный перекрест эстрогензависимого и ИФР-опосредованного сигнальных путей. При связывании рецептора эстрогенов- $\alpha$  с эстрогеном происходит его активация и отщепление белков теплового шока с последующим переносом эстроген-рецепторного комплекса в ядро, где он связывается со специфическими сайтами ДНК (estrogen response element) и инициирует транскрипцию различных генов, что приводит к формированию эстрогенового фона – специфической белковой

характеристике эстрогенной стимуляции. К числу эстроген-индуцируемых генов относят гены IGF-IR, ИФР-I, ИФР-II, IGFBP-4 и IGFBP-5 [2, 37].

**Значение инсулиноподобных факторов роста, их рецептора и белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста в патогенезе рака эндометрия.**

Экспрессия мРНК IGF-IR и самого рецептора была выявлена в большинстве образцов опухолей эндометрия. Также было показано, что как ИФР-I, так и ИФР-II повышают пролиферацию в клеточной линии рака эндометрия ECC-1 [22, 39]. В 2006 г. впервые была описана высокая экспрессия и активация IGF-IR и фосфатидилинозитол-3 фосфат киназного/Akt пути в образцах атипичного гиперплазированного эндометрия и аденокарциномах эндометрия [10]. Однако большинство аденокарцином эндометрия не экспрессируют ИФР-I, но экспрессируют ИФР-II и ряд IGFBPs [12]. На примере эстрогензависимой клеточной линии рака эндометрия ECC-1 и прогестеронзависимой линии PRAB-36 было выявлено, что в линии ECC-1 эстроген-индуцируемая пролиферация в значительной степени обусловлена стимуляцией ИФР-опосредованного сигнального пути, в то же время ИФР-I-индуцированная пролиферация не затрагивает эстрогенные рецепторы. В обоих типах клеток экспрессия IGFBPs регулировалась эстрогенами и прогестероном (экспрессия IGFBP-4 стимулировалась эстрадиолом в ECC-1, а экспрессия IGFBP-3 и -6 подавлялась прогестероном в PRAB-36) [17].

Показано, что эстрадиол в клеточной линии рака молочной железы MCF-7 и клеточной линии высокодифференцированного рака эндометрия Ishikawa индуцировал экспрессию генов c-Myc и ИФР-I. Интересно, что только в клеточной линии Ishikawa тамоксифен, но не ралоксифен индуцировал экспрессию этих же генов [35].

Проведен ряд эпидемиологических исследований, где изучались ИФР и IGFBPs как возможные факторы риска развития рака эндометрия. При изучении взаимосвязи уровня сывороточного инсулина, глюкозы, ИФР-I и ИФР-II, а также IGFBP-1, -2 и -3 с возникнове-

нием рака эндометрия у постменопаузальных больных, не страдающих сахарным диабетом, был выявлен более высокий уровень глюкозы и инсулина натощак у больных раком эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами, в то же время для ИФР-I, ИФР-II и IGFBP-3 выявлена обратная зависимость [32]. При исследовании уровня циркулирующих ИФР и IGFBPs у постменопаузальных женщин было выявлено, что высокий сывороточный уровень ИФР-I, ИФР-II и IGFBP-3, но не IGFBP-1 ассоциирован со снижением риска развития рака эндометрия [25]. В более раннем американском когортном исследовании было показано, что сывороточные уровни ИФР-I, IGFBP-1,-2 и -3 не ассоциированы с риском развития рака эндометрия. В то же время хроническая гиперинсулинемия, о которой свидетельствует повышенный уровень циркулирующего С-пептида, является показателем повышенного риска развития рака эндометрия [29]. Таким образом, в отношении рака эндометрия в отличие от ряда других злокачественных опухолей (рака легкого, рака молочной железы, колоректального рака) не доказано, что ИФР и связывающие их белки являются факторами риска развития рака эндометрия (по данным эпидемиологических исследований) [33]. В то же время уровень инсулина и ряд инсулинзависимых параметров углеводного обмена являются важными факторами риска развития рака этой локализации, по-видимому, вследствие присущих только инсулину (и гораздо в меньшей степени ИФР) метаболических эффектов, затрагивающих углеводный и липидный обмен в организме.

Гиперинсулинемия – известный метаболический сдвиг, присущий как больным раком эндометрия, так и значительной части больных с гиперпластическими процессами эндометрия [4]. При сопоставлении митогенного эффекта инсулина, ИФР-I и ИФР-II было выяснено, что митогенная активность ИФР-I более чем в 3 раза превышает митогенную активность ИФР-II и более чем в 30 раз – инсулина [24]. Известно, что митогенная активность инсулина варьирует в различных типах клеток и зависит от количества инсулиновых рецепторов. В эстроген-рецепторнегативных клеточных линиях рака эндометрия HEC-1-A и HEC-1-B (выделенной от

высокодифференцированной эндометриоидной карциномы) уровень рецепторов инсулина был наивысшим, а в эстрогенрецепторпозитивной клеточной линии RL95-2 (выделенной от высокодифференцированной аденосквамозной карциномы) – самым низким. В клеточных эстрогенрецепторнегативных клеточных линиях, выделенных из низкодифференцированной и недифференцированной карцином эндометрия, уровень рецепторов к инсулину имел средние значения. Во всех клеточных линиях инсулин стимулировал клеточную пролиферацию [30].

Таким образом, роль инсулина, ИФР, их рецептора и IGFБPs в патогенезе предрака и рака эндометрия представляется многоплановой (рис. 3). Автономная или индуцированная эстрадиолом и тамоксифеном продукция ИФР-I и/или ИФР-II гиперплазированным эндометрием или опухолью при наличии IGF-IR в тканях может приводить к избыточной пролиферации клеток, их пониженной чувствительности к проапоптотическим стимулам и повышенной клеточной подвижности. В опухолевых клетках такие события могут привести к значительной инвазии в нормальные ткани и отдаленному метастазированию. Существенную роль в регуляции биодоступности ИФР отводят IGFБPs, экспрессия которых, в свою очередь, регулируется эстрогенами, прогестероном, специфическими протеазами и самими ИФР.



Рис. 3. Роль ИФР-опосредованного сигнального пути при гиперпластических процессах и раке эндометрия

Необходимо отметить, что многие моменты, касающиеся роли ИФР-опосредованного сигнального пути в патогенезе предрака и рака эндометрия, остаются неизученными. Большинство результатов получены на клеточных опухолевых линиях и их нельзя прямо экстраполировать на реальные опухоли и ткани. По-видимому, в реализации эффектов ИФР в опухолях эндометрия большое значение имеет строма опухолей. В то же время остаются практически не изученными клинические ассоциации компонентов ИФР-опосредованного сигнального пути при раке эндометрия. Исследования в этом направлении представляются достаточно актуальными как в плане разработки фундаментальных аспектов патогенеза рака эндометрия, так и в свете создания новых препаратов таргетной терапии, направленных на компоненты этого сигнального пути [33].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлеев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 1998. № 3. С. 17–25.
2. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 348 с.
3. Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 2. С. 229–235.
4. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 40 с.
5. Andre F., Rigot V., Thimonier J. et al. Integrins and E-cadherin cooperate with IGF-I to induce migration of epithelial colonic cells // Int. J. Cancer. 1999. Vol. 83. P. 497–505.
6. Badinga L., Song S., Simmen R.C. et al. Complex mediation of uterine endometrial epithelial cell growth by insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF-binding protein-2 // J. Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 23, № 3. P. 277–285.
7. Bell S.C., Jackson J.A., Ashmore J. et al. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 synthesis and secretion by progesterin and relaxin in long term cultures of human endometrial stromal cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. P. 1014–1024.
8. Berfield A.K., Anness D.L., Abrass C.K. IGFБP-5 stimulates Cdc42GAP aggregation and filopodia formation in migrating mesangial cells // Kidney Int. 2000. Vol. 57. P. 1991–2003.
9. Butt A.J., Firth S.M., Baxter R.C. The IGF axis and programmed cell death // Immunol. Cell Biol. 1999. Vol. 77. P. 256–262.
10. McCambell A.S., Broaddus R.R., Loose D.S. et al. Overexpression of the insulin-like growth factor 1 receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. P. 6373–6378.
11. Conover C.A., Overgaard M.T., Oxvig C. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-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. Vol. 142. P. 2155–2158.

12. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular action of the insuline-like growth factor binding proteins // *Endocrine reviews*. 2002. Vol. 23, № 6. P. 824–854.
13. Formigli L., Fiorelli G., Benvenuti S. et al. Insulin-like growth factor-I stimulates in vitro migration of preosteoclasts across bone endothelial cells // *Cell. Tissue Res*. 1997. Vol. 288. P. 101–110.
14. Frasca F., Pandinini G., Scalia P. et al. Insulin receptor IsoformA, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells // *Mol. Cell. Biology*. 1999. Vol. 19, № 5. P. 3278–3288.
15. Frost R.A., Mazella J., Tseng L. Insulin-like growth factor binding protein-1 inhibits the mitogenic effect of insulin-like growth factors and progestins in human endometrial stromal cells // *Biol. Reprod*. 1993. Vol. 49. P. 104–111.
16. Garrouste F., Remacle-Bonnet M., Fauriat C. et al. Prevention of cytokine-induced apoptosis by insuline-like growth factor-I is independent of cell adhesion molecules in HT29-D4 colon carcinoma cells evidence for a NF-kB-dependent survival mechanism // *Cell Death Differentiation*. 2002. Vol. 9, № 7. P. 768–779.
17. Gielen S.C. Steroid-modulated proliferation of human endometrial carcinoma cell lines: any role for insuline-like growth factor signaling? // *J. Soc. Gynecol. Investing*. 2005. Vol. 12, № 10. P. 58–64.
18. Giudice L.C., Lamson G., Rosenfeld R.G. et al. Insuline-like growth factor II (IGF-II) and IGF binding proteins in human endometrium // *Ann. NY Acad. Sci*. 1991. Vol. 626. P. 295–307.
19. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues // *Endocrine Reviews*. 1997. Vol. 18, № 4. P. 502–519.
20. Guvakova M.A., Surmacz E. Overexpressed IGF-I receptors reduce estrogen growth requirements, enhance survival, and promote E-cadherin-mediated cell-cell adhesion in human breast cancer cells // *Exp. Cell Res*. 1997. Vol. 231. P. 149–162.
21. Irwin J.C., Dsupin B.A., Giudice L.C. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999. Vol. 80. P. 619–626.
22. Jones J.I., Clemmonds D.R. Insuline-like growth factors and their binding proteins: biological actions // *Endocrine Rev*. 1995. Vol. 16. P. 3–34.
23. Kassis J., Lauffenburger D.A., Turner T. et al. Tumor invasion as dysregulated cell motility // *Semin. Cancer Biol*. 2001. Vol. 11. P. 105–117.
24. Kleinman D., Roberts C.T., Le Roith D. et al. Regulation of endometrial cancer cell growth by insuline-like growth factors and luteinizing hormone-releasing hormone antagonist SB-75 // *Regul. Pept*. 1993. Vol. 48, № 1–2. P. 91–98.
25. Lacey J.V., Potischman J.N., Madigan M.P. et al. Insulin-like growth factors, insuline-like growth factor-binding proteins, and endometrial cancer in postmenopausal women: results from a U.S. case-control study // *Cancer Epidem. Biomark. Preven*. 2004. Vol. 13. P. 607–612.
26. Laursen K.S., Kjaer-Sorensen K., Andersen M.H. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5 // *Mol. Endocrinol*. 2006. Vol. 10. P. 1243–1247.
27. Leng S.L., Leeding K.S., Whitehead R.H. et al. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-6 inhibits IGF-II induced but not basal proliferation and adhesion of LIM 1215 colon cancer cells // *Mol. Cell Endocrinol*. 2001. Vol. 174. P. 121–127.
28. Lawrence J.B., Oxvig C., Overgaard M.T. et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 3149–3153.
29. Lukanova A.K., Zeleniuch-Jacquotte A., Lundin E. et al. Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP-1,-2 and -3 and risk of endometrial cancer // *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 108, № 2. P. 262–268.
30. Manubai N., Charles S. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture // *Obst. Gynecol*. 1998. Vol. 179, № 1. P. 6–12.
31. Pennisi A.P., Barr V., Nunez N.P. Reduced expression of insuline-like growth factor I receptors in MCF breast cancer cells leads to a more metastatic phenotype // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62. P. 6529–6537.
32. Rutanen E.M., Stenman S., Blum W. et al. Relationship between carbohydrate metabolism and serum insulin-like growth factor system in postmenopausal women: comparison of endometrial cancer patients with healthy controls // *J. Endocrin. Metab*. 1993. Vol. 77. P. 199–204.
33. Ryan P.D., Goss P.E. The emerging role of the insuline-like growth factor pathway as a therapeutic target in cancer // *The Oncologist*. 2008. Vol. 13, № 1. P. 16–24.
34. Sakai K., Busby W.H., Clarke J.B. et al. Tissue transglutaminase facilitates the polymerization of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and leads to loss of IGFBP-1's ability to inhibit insulin-like growth factor-I-stimulated protein synthesis // *J. Biol. Chem*. 2001. Vol. 276, № 12. P. 8740–8745.
35. Shang Y., Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs // *Science*. 2002. Vol. 295. P. 2465–2468.
36. Singleton J.R., Dixit V.M., Feldman E.L. Type I insulin-like growth factor receptor activation regulates apoptotic proteins // *J. Biol. Chem*. 1996. Vol. 271, № 31. P. 791–794.
37. Surmacz E., Bartucci M. Role of estrogen receptor alpha in modulating IGF-I receptor signaling and function in breast cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2004. Vol. 23. P. 385–394.
38. Zhang H., Yee D. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) inhibit breast cancer cell motility // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62. P. 4369–4375.
39. Zhang H., Yee D. Is the type I insulin-like growth factor receptor a therapeutic target in endometrial cancer? // *Clin. Cancer Res*. 2006. Vol. 12. P. 6323–6325.

Поступила 15.02.08