

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Кулешова О.С., Никифорова О.Н., 2017
УДК 577.124:616.517:616-006-074
DOI:10.23888/НМЖ20172199-207

ИЗМЕНЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПАТОЛОГИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЕМ ПРОЦЕССОВ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ

О.С. КУЛЕШОВА, О.Н. НИКИФОРОВА

Нижегородская государственная медицинская академия,
пл. Минина и Пожарского, 10/1, 603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Злокачественные новообразования и псориаз являются патологиями, обусловленными нарушениями процессов клеточной пролиферации. Имеются сведения о взаимосвязи процессов канцерогенеза и нарушений углеводного гомеостаза организма. Целью работы стал анализ особенностей углеводного обмена при патологиях, обусловленных активацией клеточной пролиферации. Была исследована плазма крови 87 пациентов со злокачественными образованиями эпителиальных тканей, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению: 28 женщин и 59 мужчин с раком почки, яичников, мочевого пузыря, простаты, кишечника, гортани, матки, поджелудочной железы и желчного пузыря. Также была исследована плазма крови 15 пациентов, больных псориазом в возрасте от 36 до 53 лет. Контрольную группу составили 53 практически здоровых человека. В статье представлены результаты исследования параметров углеводного обмена плазмы крови: уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида и реактивного инсулина. Биохимические показатели определяли фотометрически и методом иммунохемилюминисценции. Выявлено значимое увеличение концентрации глюкозы на всех стадиях онкологического процесса, повышение гликированного гемоглобина на I стадии. Уровень С-пептида и инсулина увеличивался только на II и III стадиях злокачественных новообразований. Также определяли уровень глюкозы в крови при псориазе, но значимого превышения не обнаружилось по сравнению с практически здоровыми людьми. Полученные данные демонстрируют взаимосвязь канцерогенеза с углеводным обменом. Выявленная при раке гипергликемия исходно не обусловлена инсулинорезистентностью или нарушением синтеза и секреции инсулина и носит вторичный характер. Одной из возможных причин повышения глюкозы в крови является активация фермента киназы гликогенсинтазы 3 β . Киназа гликогенсинтазы 3 β играет роль в метаболизме гликогена и регулирует ряд сигнальных путей, включая инсулиновый и Wnt/ β -катенин пути, а также принимает участие в уклонении от апоптоза малигнизированных клеток.

Ключевые слова: глюкоза, гликированный гемоглобин, С-пептид, инсулин, киназа гликогенсинтазы 3 β , пролиферативные заболевания, злокачественные новообразования эпителиальных тканей, псориаз.

CHANGE IN CARBOHYDRATE METABOLISM AT PATHOLOGIES ASSOCIATED WITH DISTURBED PROCESSES OF CELL PROLIFERATION

O.S. KULESHOVA, O.N. NIKIFOROVA

Nizhny Novgorod State Medical Academy,
pl. Minin and Pozharsky, 10/1, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Malignant neoplasms and psoriasis are pathologies due to impaired cell proliferation. There is information about the relationship between the processes of carcinogenesis and disorders of carbohydrate homeostasis of the body. The purpose of the study was to analyze the features of carbohydrate metabolism in pathologies caused by activation of cell proliferation. Blood plasma was studied in 87 patients with malignant formations of epithelial tissues that had not previously undergone antitumor treatment: 28 women and 59 men with kidney, ovarian, bladder, prostate, intestine, larynx, uterus, pancreatic cancer and gall bladder cancer. Blood plasma of 15 patients with psoriasis aged from 36 to 53 years was also studied. The control group consisted of 53 practically healthy persons. The results of the study of parameters of carbohydrate metabolism of blood plasma are presented in the article: the level of glucose, glycosylated hemoglobin, C-peptide and reactive insulin. Biochemical parameters were determined photometrically and by immunochemiluminescence. A significant increase in glucose concentration was detected at all stages of the oncological process, an increase in glycosylated hemoglobin at the 1st stage. The level of C-peptide and insulin increased only in stages II and III of malignant neoplasms. Blood glucose was also measured in psoriasis, but no significant excess was found in comparison with practically healthy people. The data obtained demonstrate the relationship between carcinogenesis and carbohydrate metabolism. The hyperglycaemia detected in cancer is not initially caused by insulin resistance or a violation of the synthesis and secretion of insulin and is of a secondary nature. One of the possible reasons for the increase in glucose in the blood is the activation of the enzyme of glycogen synthase kinase 3 β . The kinase of glycogen synthase 3 β plays the role in the metabolism of glycogen and regulates a number of signaling pathways, including insulin and Wnt/ β -catenin pathways, and also participates in evasion from apoptosis of malignant cells.

Keywords: *glucose, glycosylated hemoglobin, C-peptide, insulin, glycogen synthase kinase 3 β , proliferative diseases, malignancies of epithelial tissue, psoriasis.*

Термин пролиферация введен Вирховым для обозначения новообразования клеток путем их размножения делением. Как общее и весьма широкое понятие пролиферация может относиться к процессам самого различного характера. Так, пролиферация клеток лежит в основе регенеративного новообразования тканей, также наблюдается при различных гиперплазиях; наконец, пролиферация клеток лежит в основе опухолевого разрастания ткани [1].

Псориаз (*Psoriasis vulgaris*) или чешуйчатый лишай – хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся

гиперпролиферацией эпидермальных клеток кератиноцитов кожи, лимфоцитов, макрофагов и нарушением процесса кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах [2]. Ведущими причинами его развития являются генетическая предрасположенность, липидные нарушения, иммунологическая нестабильность и очаговая хроническая инфекция. Установлена генетическая детерминация нарушений липидного и углеводного обмена. Показано, что метаболический синдром и гиперлипидемию у больных псориазом выяв-

ляют значительно чаще, чем в среднем в популяции. Отмечена высокая частота атеросклероза и, как следствие, сердечно-сосудистых осложнений. Обнаружены окисленные липопротеины низкой плотности в больших количествах в псориазных бляшках, нарушения метаболизма незаменимых жирных кислот, липопротеинов, гиперпродукция свободных радикалов и оксида азота, участвующих в процессах кератинизации [3]. Для злокачественного роста опухоли эпителиальных тканей также характерно безудержное размножение клеток эпителиоцитов, которое не подчиняется регуляторным влияниям организма. Клетки опухоли под влиянием ряда факторов приобретают особые свойства, которые отличают их от нормальных и от клеток, подверженных другим патологическим процессам. Биохимический атипизм характеризуется изменением метаболизма, а именно: в усилении анаэробного гликолиза – расщеплении глюкозы до лактата в присутствии кислорода [4] и в увеличении транспорта глюкозы [5]. В опухолевых клетках активируется также расщепление глюкозы по пентозофосфатному шунту и/или анаэробному пути. Ткань опухоли богата холестерином, нуклеиновыми кислотами и гликогеном [6]. Одним из ферментов, участвующим в регуляции метаболизма гликогена является киназа гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β). Также данный фермент регулирует ряд сигнальных путей, включая инсулиновый и Wnt/ β -катенин пути. Нарушение сигнального пути Wnt является характерной чертой многих злокачественных заболеваний у человека [7].

Цель исследования

Проанализировать особенности углеводного обмена при патологиях, обусловленных активацией клеточной пролиферации.

Материалы и методы

Исследована плазма крови 87 пациентов (34-55 лет) со злокачественными образованиями эпителиальных тканей, ранее не подвергавшихся противоопухо-

левому лечению: 28 женщин и 59 мужчин с раком почки, яичников, мочевого пузыря, простаты, кишечника, гортани, матки, поджелудочной железы и желчного пузыря. Анализ распределения больных по стадиям и диагнозам показал, что I стадию имели 18 человек (20,67%), II стадию – 14 человек (16,09%), III стадию – 36 человек (41,38%), IV стадию – 19 человек (21,84%); рак почки диагностирован у 22 человек (25,29%), рак яичников – у 3 (3,45%), рак мочевого пузыря – у 13 (14,94%), рак простаты – у 16 (18,39%), рак кишечника – у 15 (17,24%), рак гортани – у 7 (8,05%), рак матки – 3 (3,45%), рак поджелудочной железы – у 1 (1,15%) и рак желчного пузыря – у 1 (1,15%). Также была исследована плазма крови 15 пациентов, больных псориазом в возрасте от 36 до 53 лет: 5 женщин и 10 мужчин. Контролем служила кровь 53 практически здоровых людей (34-56 лет). Определение концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина проводили на анализаторе «Коне Лаб 20/20i» (Финляндия). Содержание С-пептида, иммунореактивного инсулина оценивали методом иммунохемилюминисценции на анализаторе «Liaison» (Италия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Biostat 2008.

Результаты и их обсуждение

При I стадии злокачественных новообразований эпителиальных тканей концентрация глюкозы (рис. 1) в крови ($5,7 \pm 0,23$ мМ/л) значительно превышает значение в контрольной группе ($4,8 \pm 0,06$ мМ/л). При II, III и IV стадиях рака уровень сахара также оказался значительно превышающим норму (II – $5,6 \pm 0,2$ мМ/л; III – $5,6 \pm 0,15$ мМ/л; IV – $5,4 \pm 0,25$ мМ/л).

Значение концентрации гликированного гемоглобина (рис. 2) оказалось также значительно превышающим значение в контрольной группе ($5 \pm 0,1$ мМ/л) на I стадии рака ($5,5 \pm 0,29$ мМ/л).

Уровень С-пептида (рис. 3) (II – $2,8 \pm 0,38$ мМ/л; III – $2,6 \pm 0,39$ мМ/л) и иммунореактивного инсулина (рис. 4) (II –

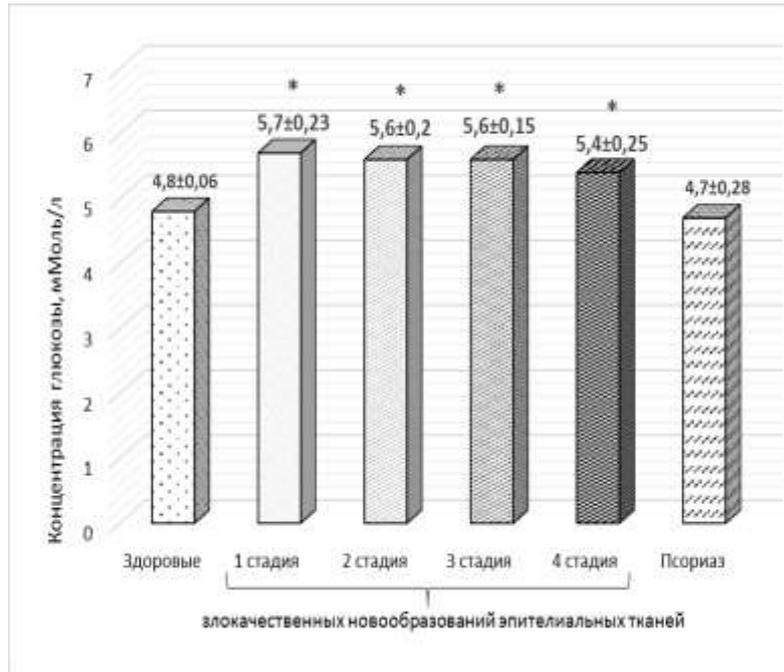


Рис. 1. Уровень глюкозы в плазме крови у практически здоровых людей, у групп онкологических больных и у больных псориазом

*- достоверные отличия с контрольной группой ($p < 0,05$)

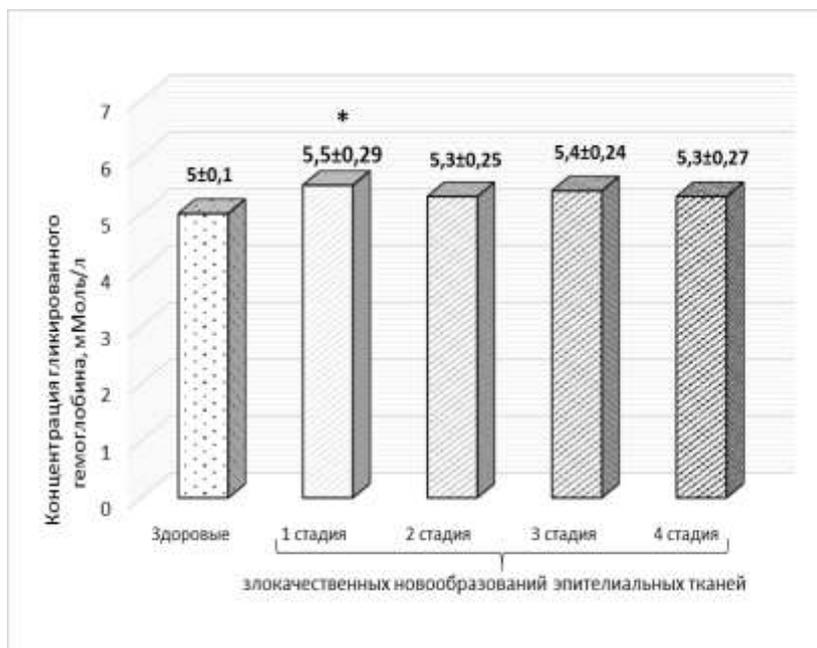


Рис. 2. Уровень гликированного гемоглобина в плазме крови у практически здоровых людей и у групп онкологических больных

*- достоверные отличия с контрольной группой ($p < 0,05$)

13,3±2,9; III – 10±1,6) увеличивался только на II и III стадиях злокачественных новообразований соответственно, не отличаясь от

значений контрольной группы (С-пептид: 2,2±0,2 мМ/л; иммунореактивный инсулин: 9,2±0,73 мМ/л) на начальных стадиях.

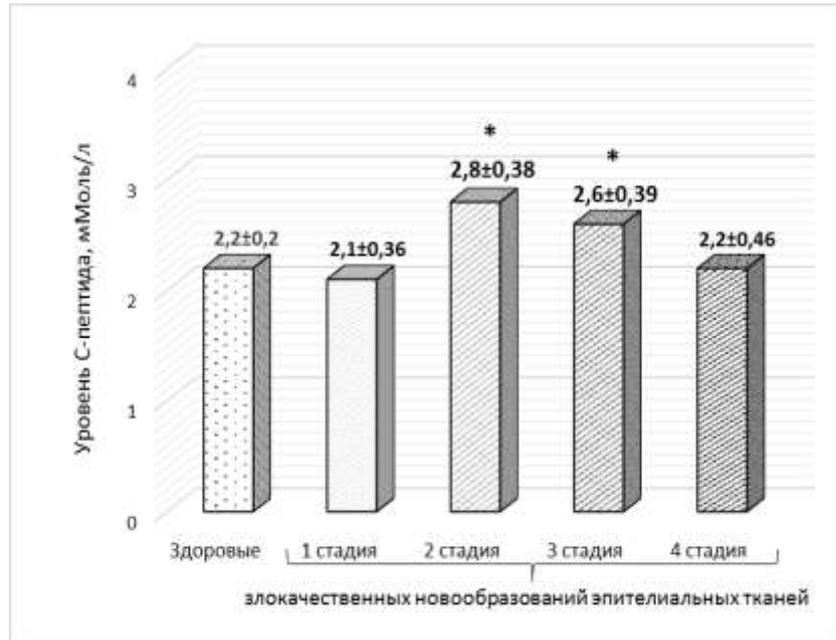


Рис. 3. Уровень С-пептида в плазме крови у практически здоровых людей и у групп онкологических больных
*- достоверные отличия с контрольной группой ($p < 0,05$)

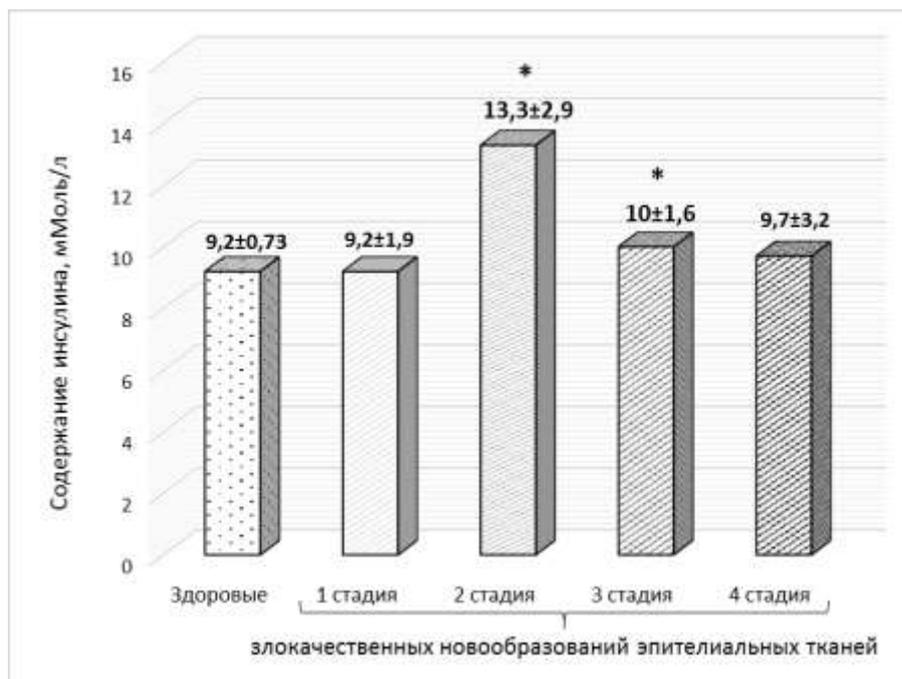


Рис. 4. Уровень инсулина в плазме крови у практически здоровых людей и у групп онкологических больных
*- достоверные отличия с контрольной группой ($p < 0,05$)

Следовательно, можно предположить, что наблюдающаяся на начальном этапе канцерогенеза гипергликемия может иметь отношение к активации процессов пролиферации клеток. Стоит отметить, что одним из главных факторов углевод-

ного обмена является киназа гликогенсинтазы 3β (GSK- 3β). Первой из открытых функций GSK- 3β была регуляция синтеза гликогена. Активная GSK- 3β фосфорилирует и тем самым ингибирует гликогенсинтазу. Действие инсулина также отме-

няет блокирующее действие GSK-3 β на eIF-2, что активирует синтез белка [8].

GSK-3 β может способствовать выживанию раковых клеток и их пролиферации путем активации транскрипции NF- κ B генов-мишеней XIAP и Bcl-2, путем защиты опухолевых клеток от апоптоза с помощью инактивации p53 и/или Rb-опосредованных путей. Роль GSK-3 β в регуляции клеточного цикла (рис. 5) обусловлена ее способностью ингибировать циклин D1, необходимый для вступления клетки в S-фазу. GSK-3 β блокирует ингибиторы клеточного цикла, такие как p27 и p21, которые играют ключевую роль в срыве клеточного цикла [9]. GSK-3 α/β регулирует ряд сигнальных путей, включая инсулиновый и Wnt/ β -катенин пути [10]. При инактивации GSK-3 β не происходит деградации β -катенина, он проникает в ядро и активирует гены циклин D1, WISP-1 и c-Myc, которые являются протоонкогенами

[11, 12]. GSK-3 β принимает участие в регуляции обмена глюкозы, ингибируя белки IRS (необходимы для трансдукции сигнала инсулина) и кинезины (обеспечивают перемещение транспортера глюкозы GLUT4 на мембрану клетки) [13]. Активность GSK-3 при злокачественных новообразованиях увеличивается, в результате чего происходит увеличение концентрации глюкозы в крови. Стоит отметить, что изначально гипергликемия при раке не определяется нарушением синтеза и/или чувствительностью тканей к инсулину, нарушение синтеза и секреции инсулина имеет вторичный характер.

Уровень глюкозы в крови при псориазе ($4,7 \pm 0,28$ мМ/л) значимо не превышал таковой у практически здоровых людей ($4,8 \pm 0,06$ мМ/л), что, вероятно, свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между углеводным обменом и активацией пролиферации кератиноцитов при псориазе.

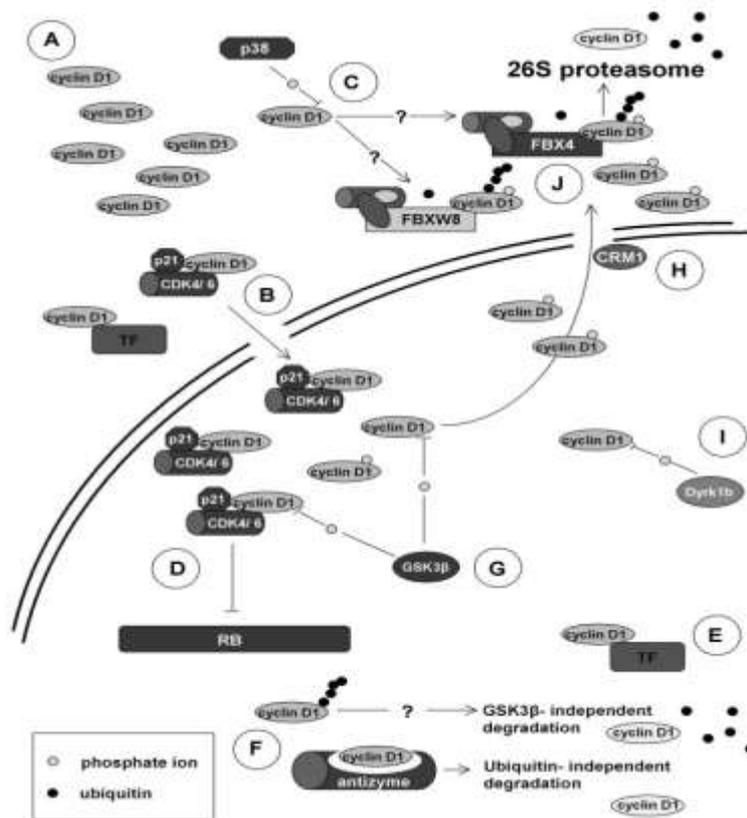


Рис. 5. Роль GSK3 β в циклин D зависимой регуляции клеточного цикла [14]

GSK3 β – киназа гликогенсинтазы; cyclin D1 – циклин D; 1Dyrk1b – член семейства генов DYRK протеинкиназ, кодирует фермент с двойной специфичностью тирозин-фосфорилирования-регулируемой киназы 1B; FBXW8 и FBX4 – F-box белки медиаторы циклин D1 убиквитилирования; CDK4/6 – циклин зависимые киназы 4 и 6; RB – белок ретинобластомы; p21 – внутриклеточный белок-ингибитор циклин-зависимой киназы 1A; p38 – митоген-активированный протеин киназы; CRM1 – экспортер, относится к семейству транспортных факторов – кариоферин- β , обеспечивают транспортировку циклина D1 в цитоплазму; TF – факторы транскрипции.

Описание схемы:

А. Циклин D1 не содержит ядерной локализации сигнала (NLS) и его секвестрация может привести к накоплению в цитоплазме.

В. Из цитоплазмы циклин D1 транспортируется в ядро совместно с его партнерами по связыванию, например, CDK4 и, возможно, с различными факторами транскрипции.

С. Было показано, что p38^{SAPK2} фосфорилирует циклин D1 на остатке треонина 286 (T286) и вызывает его протеосомную деградацию.

Д, Е. Внутри ядра активные циклин зависимые киназы 4 (CDK4) или CDK6- циклин D1 комплексы фосфорилируют белок ретинобластомы (RB). Циклин D1 также может влиять на активность различных факторов транскрипции независимо от CDK4/6.

Ф. Свободный циклин D1 деградирует через убиквитин зависимые 26S протеосомные пути деградации независимо от GSK3 β . Антифермент может также опосредовать деградацию циклина D1 с помощью 26S протеасом независимо от убиквитина.

Г, Н. GSK3 β фосфорилирует циклин D1 на T286, что облегчает его ядерной экспорт по экспортеру CRM1. GSK3 β влияет на стабильность циклина D1, так как фосфорилируемая форма циклина впоследствии деградирует в цитоплазме.

И. Фосфорилирование T288 опосредуется mirk/Dyrk 1b-киназой и может вызвать деградацию циклина D1.

Ж. FBX4 и FBXW8 присоединяют убиквитин к фосфорилируемому циклину D1 в цитоплазме для его 26S протеосомной деградации [14].

Выводы

Нарушение углеводного обмена наблюдается при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей и отсутствует при псориазе. Выявленная при

раке гипергликемия исходно не обусловлена инсулинорезистентностью или нарушением синтеза и секреции инсулина, которые носят вторичный характер.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Покровский В.И. // ред. Малая медицинская энциклопедия: в 6 т. М.: Медицина, 1996. Т. 5. 592 с.

2. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: учебник для врачей и студентов медицинских ВУЗов. М.: Триада-фарм, 2005. 688 с.

3. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. Дерматовенерология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.

4. Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов. 2-е изд.

М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 488 с.

5. Tran A., Pio B.S., Khatibi B., Czernin J., Phelps M.E., et al. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome // J. Nucl Med. 2005. Vol. 46. P. 1455-1459.

6. Глыбочко П.В. Онкология: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М.: Академия, 2008. 400 с.

7. Mazieres J., He B., You L., Xu Z., Jablons D.M. Wnt signaling in lung cancer // Cancer Lett. 2005. Vol. 22(1). P. 1-10.

8. Rayasam G.V., Tulasi V.K., Sodhi R., Davis J.A., Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake // *British Journal of Pharmacology*. 2009 Vol. 156, №6. P. 885-898.

9. Hyunsoo Park, Myunghwa Lee, Dae Woon Kim, Seo Yoo Hong, Hojung Lee. Glycogen synthase kinase 3 β and cyclin D1 expression in cervical carcinogenesis // *Obstet Gynecol Sci*. 2016. Vol. 59, №6. P. 470-478.

10. Woodgett J.R. Judging a protein by more than its name: GSK-3 // *Sci. STKE*. 2001. Vol. 2001(100): RE12.

11. He T.C., Sparks A.B., Rago C., Hermeking H., Zawel L., da Costa L.T., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway // *Science*. 1998. Vol. 281, №5382. P. 1509-1512.

12. Xu L., Corcoran R.B., Welsh J.W., Pennica D., Levine A.J. WISP-1 is a Wnt-1 and beta-catenin-responsive oncogene // *Genes Dev*. 2000. Vol. 14, №5. P. 585-595.

13. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 β в патогенезе психических расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014. Т. 6. С. 93-100.

14. John PALao. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention // *Molecular Cancer*. 2007. Available at: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-6-24>.

References

1. Pokrovskij VI. red. *Malaya medicinskaya ehnciklopediya [Small Medical Encyclopedia]*. Moscow: Medicina; 1996. 592 p. (in Russian)

2. Skripkin YuK. *Kozhnye i venericheskie bolezni [Skin and venereal diseases]*. Moscow: Triada-farm; 2005. 688 p. (in Russian).

3. Butova YuS, Skripkina YuK, Ivanova OL. *Dermatovenerologiya [Dermatovenereology]*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2013. 896 p. (in Russian)

4. Gancev ShX. *Onkologiya [Oncology]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe

agentstvo; 2006. 488 p. (in Russian)

5. Tran A, Pio BS, Khatibi B, Czernin J, Phelps ME et al. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. *J. Nucl Med*. 2005; 46: 1455-9.

6. Glybochko PV. *Onkologiya [Oncology]*. Moscow: Akademiya; 2008. 400 p. (in Russian)

7. Mazieres J, He B, You L, Xu Z, Jablons DM. Wnt signaling in lung cancer. *Cancer Lett*. 2005; 22 (1): 1-10.

8. Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, Davis JA, Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *British Journal of Pharmacology*. 2009; (156) 6: 885-98.

9. Hyunsoo Park, Myunghwa Lee, Dae Woon Kim, Seo Yoo Hong, Hojung Lee. Glycogen synthase kinase 3 β and cyclin D1 expression in cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Sci*. 2016; (59) 6: 470-8.

10. Woodgett JR. Judging a protein by more than its name: GSK-3. *Sci. STKE*. 2001. Vol. 2001 (100): RE12.

11. He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 1998; (281) 5382: 1509-12.

12. Xu L, Corcoran RB, Welsh JW, Pennica D, Levine AJ. WISP-1 is a Wnt-1 and beta-catenin-responsive oncogene. *Genes Dev*. 2000; (14) 5: 585-95.

13. Ivanova SA, Losenkov IS, Bohan NA. Rol' kinazy glikogensintazy-3 β v patogeneze psicheskikh rasstrojstv [The role of kinase glycogen synthase-3 β in the pathogenesis of mental disorders]. In: *ZHurnal nevrologii i psichiatrii [Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2014; 6: 93-100. (in Russian)

14. John PALao. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Molecular Cancer*. 2007; Available at: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-6-24>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кулешова О.С. – студентка 2 курса педиатрического факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

E-mail: kuleshova98nn@mail.ru

Никифорова О.Н. – аспирантка 1 курса кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской очного отделения, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

E-mail: nikolaevna160283@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kuleshova O.S. – a 2nd year student of Pediatric Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

E-mail: kuleshova98nn@mail.ru

Nikiforova O.N. – a post-graduate student of the 1st course of the Department of Biochemistry named after GY Ya. Gorodissy full-time department Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

E-mail: nikolaevna160283@mail.ru