

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Е.С. Герштейн, доктор биологических наук, профессор, А.Н. Николаев,
Е.А. Короткова, младший научный сотрудник, кандидат биологических наук,
В.В. Делекторская, доктор медицинских наук, Д.А. Головков, доктор медицинских наук

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
Российская Федерация, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Е-mail: biochimia@mtu-net.ru

Введение. Сигнальная система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) играет важнейшую роль в возникновении и прогрессии различных злокачественных опухолей, поэтому ее компоненты могут рассматриваться в качестве перспективных диагностических и прогностических маркеров, а также потенциальных мишеней таргетной терапии.

Цель исследования. Сравнительная оценка содержания ИФР-1 и ИФР-2, ИФР-связывающих белков (ИФРСБ) 1 и 3 в сыворотке крови больных колоректальным раком (КРР) и практически здоровых людей, а также анализ взаимосвязи изученных показателей с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материал и методы. Иммуноферментными методами (Mediagnost) определено содержание ИФР-1 и 2 и ИФРСБ-1 и 3 в сыворотке крови 74 первичных больных КРР и 30 практически здоровых доноров.

Результаты. Продemonстрировано достоверное повышение уровня ИФР-1 и снижение уровня ИФРСБ-3 в сыворотке больных КРР по сравнению с показателями в контроле. Чувствительность ИФР-1 как потенциального диагностического маркера КРР при пороговом уровне 140 нг/мл составляет 80%, специфичность – 75%. Обнаружена достоверная отрицательная корреляция между возрастом обследованных и содержанием ИФР-1, однако у больных КРР она была значительно слабее, чем в контроле. У пациентов мужского пола обнаружено также достоверное повышение уровня ИФР-2 в сыворотке крови по сравнению с таковым в контроле. У больных КРР отсутствовала корреляционная взаимосвязь между уровнями ИФР и ИФРСБ, отмеченная в контрольной группе. Взаимосвязи с основными показателями распространенности КРР не выявлено.

Заключение. У больных КРР выявлены нарушения в системе ИФР/ИФРСБ, свидетельствующие об увеличении биодоступности данных факторов роста.

Ключевые слова: ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-3, колоректальный рак

INCULIN-LIKE GROWTH FACTORS IN SERUM OF COLORECTAL CANCER PATIENTS

E.S. Gershtein, A.N. Nikolayev, E.A. Korotkova, V.V. Delektorskaya, D.A. Golovkov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the RAMS, Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 24

Introduction. Insulin-like growth factors (IGFs) signaling system plays a key role in development and progression of various malignant tumors, and its components may be considered as prospective diagnostic and prognostic markers and potential objects of targeted therapy.

The aim of the study. Comparative assessment of IGF-1 and 2, and type 1 and 3 IGF-binding proteins (IGFBP) levels in blood serum of colorectal cancer (CRC) patients and practically healthy persons, and analysis of associations between the parameters studied and main clinical and pathological features of this disease.

Methods. IGF-1 and 2 and type 1 and 3 IGFBPs levels were measured in pre-operative blood serum of 74 primary CRC patients and 30 practically healthy persons by standard ELISA kits (Mediagnost).

Results. IGF-1 level was significantly increased and IGFBP-3 level – decreased in CRC patients' sera as compared to control group. Sensitivity of IGF-1 as a prospective diagnostic CRC marker at 140 ng/ml cut-off level comprised 80%, specificity – 75%. Significant negative association was demonstrated between patients' and donors' age and serum IGF-1 levels, but in CRC patients it was less pronounced than in control group. In male patients a significant increase of serum IGF-2 level as compared to control group was also observed. Some correlations between serum IGFs and IGFBPs observed in control groups were not found in CRC patients. No associations were revealed between serum IGFs and IGFBPs levels and main criteria of colorectal cancer progression.

Conclusion. IGF/IGFBP system disturbances indicating to an increase of IGFs bioavailability were revealed in CRC patients.

Key words: IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-3, colorectal cancer

Разработка новых подходов к лечению колоректального рака (КРР) – одна из важнейших проблем онкологии, привлекающая пристальное внимание

клиницистов. Однако несмотря на успехи, достигнутые в клинической диагностике и совершенствовании хирургических и комплексных методов ле-

чения, смертность при этом заболевании остается довольно высокой. Многие исследователи связывают дальнейший прогресс в повышении эффективности лечения КРР не только с рациональным использованием существующих методов лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических методов терапии, основанных на современных достижениях в изучении биохимии и молекулярной биологии опухолей.

Сигнальная система инсулиноподобных факторов роста играет значительную роль в возникновении и прогрессии различных злокачественных опухолей [1]. Она включает инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типа (ИФР-1 и ИФР-2) – митогенные пептиды, высокомолекулярные друг другу и инсулину, синтезирующиеся в печени и некоторых других тканях под влиянием гормона роста гипофиза и воздействующие на периферические ткани, распространяясь по организму с кровью (центральный или эндокринный механизм действия), их трансмембранные клеточные рецепторы и связывающие белки крови (ИФРСБ). ИФР-1 и ИФР-2 синтезируются также клетками различных опухолей и являются ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток. ИФР, рецепторы ИФР и ИФРСБ образуют сложно регулируемую сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток. В настоящее время известно 6 ИФРСБ, а также семейство гомологичных связывающих белков, которые обладают значительно меньшим сродством к ИФР-лигандам. ИФРСБ модулируют биологическую доступность и активность ИФР несколькими способами: они осуществляют перенос ИФР из периферической крови к тканям-мишеням (ИФРСБ-1, 2 и 4), поддерживают резервный уровень ИФР в крови (это преимущественно функция ИФРСБ-3), потенцируют или ингибируют эффекты ИФР, а также опосредуют некоторые ИФР-независимые биологические эффекты. Расщепление ИФРСБ специфическими протеазами модулирует уровни свободных ИФР и ИФРСБ, а значит, и эффекты ИФР в тканях.

Результаты экспериментальных и предварительных клинических исследований свидетельствуют о том, что в клетках КРР присутствуют все компоненты, необходимые для реализации аутокринного механизма действия ИФР-1 и ИФР-2 [2–8]. Показано, что белки семейства ИФР стимулируют не только пролиферативную, но также инвазивную и ангиогенную активность клеток, а ИФРСБ, напротив, оказывают подавляющее действие на эти процессы [9]. Уровни и соотношение различных компонентов системы ИФР в периферической крови неразрывно связаны с факторами питания, которые, в свою очередь, играют ключевую роль в этиологии КРР [10–12]. Так, высокий уровень ИФР-1 считается фактором повы-

шенного риска развития этого заболевания [13, 14], роль других компонентов ИФР-сигнальной системы менее ясна.

Еще одной причиной для исследования роли ИФР-сигнальной системы при КРР является возможность использования специфических («таргетных») ингибиторов для подавления ее активности. Существует несколько подходов к решению этого вопроса: снижение уровня и(или) биологической активности циркулирующих факторов роста, блокирование функции рецепторов и активация АМР-киназы, блокирующей нижележащие эффекты рецепторов ИФР [15]. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована возможность торможения роста КРР с помощью моноклональных антител к ИФР-рецепторам [16] и низкомолекулярных ингибиторов их активности [17–19]. Предпринимаются также попытки использовать в качестве терапевтических агентов, ингибирующих активность ИФР-сигнальной системы, рекомбинантные ИФРСБ [20, 21].

Целью данного исследования были сравнительная оценка содержания ИФР-1 и ИФР-2, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 в сыворотке крови больных КРР и практически здоровых людей, а также анализ взаимосвязи изученных показателей с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовали 74 больных с впервые выявленным КРР (39 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 20 до 85 лет (медиана – 62 года), проходивших обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2011–2012 гг. Рак прямой кишки был диагностирован у 45 больных, ободочной кишки – у 12, анального канала – у 9. У 18 больных была I, у 24 больных – II, у 20 – III и у 12 – IV стадия заболевания. Все больные с I–III стадиями были оперированы в радикальном объеме. Больным с IV стадией были выполнены преимущественно циторедуктивные операции. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых людей (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 29 до 84 лет (медиана – 61 год).

Концентрацию ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа производства компании «Mediagnost» (Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет EL×800 (Bio-Tek Instruments Inc., США). Содержание всех исследованных белков в сыворотке крови выражали в нг/мл.

Данные обрабатывали с помощью программы «Statistica 7.0». В связи с тем, что распределение большинства исследованных показателей отличалось от нормального, при сравнении показателей

СОДЕРЖАНИЕ ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1 И ИФРСБ-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Группа	Медиана, квартили, нг/мл			
	ИФР-1	ИФР-2	ИФРСБ-1	ИФРСБ-3
Больные КРР	167 (136–227)	830 (665–958)	2,7 (1,4–4,3)	2341 (2035–3245)
Контрольная	127 (108–150)	720 (550–930)	2,4 (0,8–6,6)	3670 (3010–4860)
5–95% контроля	84,2–180	490–1205	0–12,5	256–11384
p	0,00004	0,1	0,6	0,000009

и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические методы: критерии Манна–Уитни и Kruskal–Wallis, тест корреляции рангов Спирмена (R). Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены статистические показатели концентрации исследованных маркеров в сыворотке крови общей группы больных КРР и группы контроля.

Обнаружено высокодостоверное увеличение медианного уровня ИФР-1 и снижение уровня ИФРСБ-3 у больных КРР по сравнению с контролем. Однако только у 35 из 74 (47%) пациентов с КРР уровень ИФР-1 превышал верхний 95% доверительный интервал (ДИ) контроля, равный 181 нг/мл ($p=0,002$), т.е. чувствительность этого теста при данном пороговом значении была невысокой. Однако если снизить специфичность до 75% (пороговый уровень – 140 нг/мл), то диагностическая чувствительность ИФР-1 в общей группе повышается до 80%.

Как в контроле, так и у больных КРР обнаружена достоверная отрицательная корреляция между возрастом обследованных и содержанием ИФР-1, однако связь с возрастом у больных КРР была значительно слабее, чем в контроле (соответственно $R=-0,29$; $p=0,014$ и $R=-0,76$; $p=0,0001$).

В контрольной группе также выявлена прямая зависимость между уровнями ИФР-2 и ИФРСБ-3

($R=0,82$; $p=0,0001$) и обратная – между ИФР-1 и ИФРСБ-1 ($R=-0,4$; $p=0,03$) в сыворотке крови, отсутствовавшие в группе больных КРР. Таким образом, можно предположить, что у больных КРР нарушен баланс между ИФР и связывающими их белками крови, что свидетельствует об изменении биодоступности данных факторов роста.

В табл. 2 представлены данные о содержании исследованных маркеров в контрольной группе и у больных КРР в зависимости от пола.

В группе контроля уровни ИФР-2, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 были достоверно выше в сыворотке крови женщин, чем мужчин (во всех случаях $p < 0,01$). У больных КРР аналогичные достоверные различия отмечены только для ИФРСБ-3 ($p=0,003$). При этом если в общей группе пациентов уровень ИФР-2 не отличался от такового в контроле, то у пациентов мужского пола этот показатель достоверно превышал показатели у мужчин в контроле ($p=0,007$). Различия, выявленные для ИФР-1 и ИФРСБ-3 в общей группе пациентов, сохранялись как у мужчин, так и у женщин. В целом нарушения в балансе сывороточных ИФР/ИФРСБ при КРР более выражены у мужчин, чем у женщин.

При анализе взаимосвязи содержания ИФР и ИФРСБ в сыворотке крови с основными показателями распространенности КРР, а также с гистологическим строением, степенью дифференцировки (аденокарцином) и локализацией опухоли статистически достоверных различий не выявлено (табл. 3). Можно отметить тенденцию к повышению

СОДЕРЖАНИЕ ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1 И ИФРСБ-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Группа	Медиана, квартили, нг/мл			
	ИФР-1	ИФР-2	ИФРСБ-1	ИФРСБ-3
Контрольная:				
мужчины (n=39)	128 (108–150)	675 (525–785)	1,4 (0,3–2,5)	3150 (2965–3550)
женщины (n=35)	125 (109–150)	930 (670–1140)	4,6 (2,3–9,1)	4860 (4180–5630)
Больные КРР:				
мужчины (n=39)	179 (140–228)	815 (697–927)	2,1 (1,4–4,2)	2166 (1957–2716)
женщины (n=35)	161 (131–230)	829 (697–978)	3,2 (1,3–5,4)	2958 (2212–3703)

**СОДЕРЖАНИЕ ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1 И ИФРСБ-3
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
С УЧЕТОМ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

Группа	Медиана (пределы колебания), нг/мл			
	ИФР-1	ИФР-2	ИФРСБ-1	ИФРСБ-3
С учетом стадии:				
I (n=18)	182 (69–282)	701 (534–3121)	3,4 (0,2–6,5)	2535 (3,3–5704)
II (n=24)	163 (64,3–637)	799 (478–2044)	2,1 (0,8–11,3)	2216 (1887–3910)
III (n=20)	208 (66,5–541)	829 (459–1676)	3,0 (0,7–10,7)	2320 (1748–9097)
IV (n=12)	152 (71,4–408)	954 (463–2946)	4,6 (0,6–47,2)	2777 (1502–24700)
По критерию T:				
T ₁ (n=7)	211 (146–282)	793 (664–959)	4,2 (0,2–6,5)	3800 (3,3–5403)
T ₂ (n=14)	149 (69–249)	694 (459–3121)	2,2 (0,7–6,5)	2094 (1678–5703)
T ₃ (n=36)	167 (64,3–637)	837 (459–2946)	2,7 (0,6–18,9)	2314 (1806–24700)
T ₄ (n=17)	176 (109–541)	824 (463–1027)	3,1 (0,7–47,2)	2780 (1502–2193)
По критерию N:				
N ₀ (n=46)	172 (64,3–637)	781 (463–3122)	2,0 (0,2–11,3)	2309 (3,3–9976)
N ₁ (n=22)	179 (66,5–491)	841 (459–2946)	3,4 (0,6–47,2)	2627 (1748–24700)
N ₂ (n=6)	190 (113–541)	976 (773–1019)	2,3 (0,7–10,7)	2409 (1832–2780)
По критерию M:				
M ₀ (n=62)	178 (64,3–637)	806 (459–3122)	2,7 (1,5–12,1)	2308 (3,3–9096)
M ₁ (n=12)	152 (71,4–408)	954 (463–2946)	4,6 (0,6–47,2)	2777 (1501–24700)
По локализации:				
прямая кишка (n=45)	164 (69–541)	778 (463–2946)	2,1 (0,6–10,7)	2305 (550–24700)
сигмовидная кишка (n=12)	234 (132–637)	963 (459–3122)	3,0 (1,4–47,2)	2334 (1748–4771)
анальный отдел (n=9)	181 (108–282)	842 (573–2228)	3,2 (0,2–5,4)	2625 (3,3–4551)
прочие (n=8)	105 (64,3–230)	792 (477–987)	5,4 (0,8–18,9)	2708 (1978–9976)
<i>Гистологический вариант строения опухоли</i>				
По гистологическому строению опухоли:				
аденокарцинома (n=65)	168 (64,3–637)	811 (459–3121)	2,8 (0,6–47,2)	2340 (550–24700)
плоскоклеточный рак (n=9)	181 (108–282)	842 (573–2228)	3,2 (1,3–4,2)	2624 (3,3–4551)
По степени дифференцировки аденокарцином:				
высокая (n=14)	185 (86,4–491)	696 (565–1028)	5,0 (0,8–47,2)	2684 (550–5403)
умеренная (n=35)	164 (71,4–637)	839 (459–3121)	3,1 (0,6–18,9)	2482 (1806–24700)
низкая (n=16)	199 (64,3–317)	818 (477–1677)	3,4 (0,8–11,3)	2042 (1748–3615)

уровня ИФР-2 с утяжелением стадии заболевания, а также степени поражения лимфатических узлов (индекс N). В то же время уровни всех маркеров, кроме ИФР-2, были наиболее высокими при индексе T₁ – (отсутствие инвазии в окружающие ткани). При сопоставлении с показателем отдаленного метастазирования (M) обнаружено недостоверное увеличение уровня всех исследованных маркеров в сыворотке крови больных КРР при наличии отдаленных метастазов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе полученных результатов в сыворотке крови больных КРР было выявлено достоверно повышенное содержание ИФР-1 и пониженный уровень ИФРСБ-3. Чувствительность ИФР-1 как потенциального диагностического маркера КРР составляет 80% при 75% специфичности (пороговый уровень – 140 нг/мл). У пациентов мужского пола

обнаружено также достоверное повышение уровня ИФР-2 в сыворотке крови по сравнению с таковым в контроле. Кроме того, как в контрольной группе, так и у больных КРР обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь между возрастом и содержанием ИФР-1, однако связь с возрастом у больных КРР была значительно слабее, чем в контроле. У больных КРР также отсутствовала корреляционная взаимосвязь между уровнями ИФР и ИФРСБ, отмеченная в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении биодоступности ИФР. Не обнаружено достоверной взаимосвязи уровней ИФР и ИФРСБ в сыворотке крови у больных КРР с основными показателями распространенности процесса, а также с гистологическим строением и локализацией опухоли.

*Исследование поддержано РФФИ,
грант 12-03-00401.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костылева О.И., Герштейн Е.С., Дигаева М.А. Инсулиноподобные факторы роста, их рецепторы и связывающие белки как патогенетические факторы и потенциальные мишени терапии в онкологии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2009; 6: 3–8. (Kostyleva O.I., Gershtein E.S., Digayeva M.A. Insulin-like growth factors, their receptors and binding proteins as pathogenetic factors and potential therapy targets in oncology. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i pharmaceuticheskoy khimii*. 2009; 6: 3–8 (in Russian))
2. Durai R., Yang W., Gupta S. et al. The role of the insulin-like growth factor system in colorectal cancer: review of current knowledge. *Int. J. Colorectal Dis.* 2005; 20 (3): 203–20.
3. Koda M., Reszec J., Sulkowska M. et al. Expression of the insulin-like growth factor-I receptor and proapoptotic Bax and Bak proteins in human colorectal cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004; 1030: 377–83.
4. Fu P., Thompson J., Leeding K. et al. Insulin-like growth factors induce apoptosis as well as proliferation in LIM 1215 colon cancer cells. *J. Cell Biochem.* 2007; 100 (1): 58–68.
5. Yavari K., Taghikhani M., Maragheh M. et al. Knockdown of IGF-IR by RNAi inhibits SW480 colon cancer cells growth in vitro. *Arch. Med. Res.* 2009; 40 (4): 235–40.
6. Davies M., Gupta S., Goldspink G., Winslet M. The insulin-like growth factor system and colorectal cancer: clinical and experimental evidence. *Int. J. Colorectal Dis.* 2006; 21 (3): 201–8.
7. Vrieling A., Voskuil D., Bosma A. et al. Expression of insulin-like growth factor system components in colorectal tissue and its relation with serum IGF levels. *Growth Horm. IGF Res.* 2009; 19 (2): 126–35.
8. Sztefko K., Hodorowicz-Zaniewska D., Popiela T., Richter P. IGF-I, IGF-II, IGFBP2, IGFBP3 and acid-labile subunit (ALS) in colorectal cancer patients before surgery and during one year follow up in relation to age. *Adv. Med. Sci.* 2009; 54 (1): 51–8.
9. Bustin S., Dorudi S., Phillips S. et al. Local expression of insulin-like growth factor-I affects angiogenesis in colorectal cancer. *Tumour Biol.* 2002; 23 (3): 130–38.
10. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J. Nutr.* 2001; 131 (Suppl. 1): 3109–20.
11. Jenab M., Riboll E., Cleveland R. et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer.* 2007; 121 (2): 368–76.
12. Park J. Inhibition of colon cancer cell growth by dietary components: role of the insulin-like growth factor (IGF) system. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008; 17 (Suppl. 1): 257–60.
13. Nomura A., Stemmermann G., Lee J., Pollak M. Serum insulin-like growth factor I and subsequent risk of colorectal cancer among Japanese-American men. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158 (5): 424–31.
14. Rinaldi S., Cleveland R., Norat T. et al. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer.* 2010; 126 (7): 1702–15.
15. Bruchim I., Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2013; 17 (3): 307–20.
16. Mitsiades C., Mitsiades N., McMullan C. et al. Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell.* 2004; 5 (3): 221–30.
17. Perer E., Madan A., Shurin A. et al. Insulin-like growth factor I receptor antagonism augments response to chemoradiation therapy in colon cancer cells. *J. Surg. Res.* 2000; 94 (1): 1–5.
18. Maloney E., McLaughlin J., Dagdigian N. et al. An anti-insulin-like growth factor I receptor antibody that is a potent inhibitor of cancer cell proliferation. *Cancer Res.* 2003; 63 (16): 5073–83.
19. Vanamala J., Reddivari L., Radhakrishnan S., Tarver C. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. *BMC Cancer.* 2010; 10: 238.
20. Leng S., Leeding K., Whitehead R., Bach L. 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; 174 (1–2): 121–7.
21. Alami N., Page V., Yu Q. et al. Recombinant human insulin-like growth factor-binding protein 3 inhibits tumor growth and targets the Akt pathway in lung and colon cancer models. *Growth Horm. IGF Res.* 2008; 18 (6): 487–96.

Новости науки

ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ В 3 РАЗА ЧАЩЕ, ЧЕМ СЧИТАЛОСЬ

Лихорадка Денге принадлежит к числу наиболее опасных вирусных заболеваний, против которых нет вакцины, а также специфических препаратов для лечения. Лихорадка Денге распространяется через укусы moskitov; она известна и как «костоломная лихорадка» — по боли, которую вызывает. Больные с острой формой выздоравливают при общей поддерживающей терапии, но осложнения часто ведут к летальному исходу.

По мнению эпидемиолога и врача J. Farrar из Оксфордского клинического центра, работающего в городе Хо-Ши-Мин (Вьетнам), количество случаев заболеваний лихорадкой Денге на Земле ежегодно

увеличивается. Однако информация, поступающая в ВОЗ из различных регионов, недостаточно полная. Проанализировав 8300 сообщений о лихорадке Денге, а также учитывая новые сведения о факторах риска (таких, как рост популяции, урбанизация территорий, на которых живет москит—переносчик *Aedes aegypti*) и используя технологию компьютерного моделирования, исследователь пришел к выводу, что в 2010 г. лихорадка Денге поразила 96 млн человек, которые попали в клинику, и сообщения об этих случаях поступили в ВОЗ. При этом еще 294 млн человек перенесли мягкую или бессимптомную форму инфекции. При этом общее количество случаев заболевания достигает 390 млн и более чем в 3 раза превышает оценку ВОЗ (от 50 до 100 млн).

Nature. — 2013; 496 (25): 504–7.