

Сахарный диабет 2-го типа и немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря: особенности содержания компонентов системы эпидермального фактора роста в крови, моче, опухоли

И.В. Каплиева, Е.М. Атаева, Е.М. Франциянц, Л.К. Трепитаки, Ю.А. Петрова, А.Н. Шевченко, П.С. Качесова, Д.А. Швырев, С.Г. Власов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Ирина Викторовна Каплиева kaplirina@yandex.ru

Введение. Заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) имеет устойчивую тенденцию к росту в мире. Нередко эти 2 патологии сочетаются. СД2 является фактором, способствующим прогрессированию многих типов рака. Развитие немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП) происходит преимущественно по пути активации онкогенов с участием системы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF). Однако, что происходит с системой EGF, когда НМИРМП сочетается с СД2, неизвестно.

Цель исследования – изучить особенности содержания компонентов системы EGF в крови, моче и ткани опухоли у пациентов с НМИРМП, сочетающимся с СД2.

Материалы и методы. Пациенты с НМИРМП обоего пола были разделены на 2 группы: основную – пациенты с НМИРМП и СД2 ($n = 11$); контрольную – пациенты с НМИРМП без СД2 ($n = 11$). В группу сравнения вошли пациенты только с СД2 ($n = 8$). Все показатели оценивали относительно группы здоровых доноров ($n = 12$). В крови, моче и 10 % гомогенатах ткани опухоли посредством стандартных наборов иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) определяли содержание EGF (Ray Bio, Германия) и его растворимого рецептора (soluble epidermal growth factor receptor, sEGFR) (RAD Systems, США).

Результаты. У 80 % пациентов контрольной группы уровень EGF в крови увеличивался в 2,8 раза по сравнению с донорами, а у 20 % не изменялся. Содержание EGF в крови у пациентов с сочетанной патологией и группы сравнения (только СД2) было сопоставимо и при этом в 2,1–2,7 раза меньше, чем у большинства пациентов контрольной группы. У всех пациентов с РМП по сравнению с донорами и больными СД2 концентрация sEGFR уменьшалась в крови в 1,4 раза, но увеличивалась в моче: в 2,9 раза у пациентов с РМП без СД2 и в 3,5 раза у пациентов с РМП и СД2. В опухолевой ткани у пациентов с РМП и СД2 содержалось меньше EGF в 1,5 раза и sEGFR в 2,0 раза, чем у пациентов с РМП без СД2.

Заключение. У пациентов с РМП и СД2 наблюдался дефицит EGF (кровь, моча, опухоль) и sEGFR (кровь, опухоль) в отличие от пациентов с РМП без СД2, у которых содержалось больше EGF (кровь, моча, опухоль). Вне зависимости от статуса СД2 развитие РМП сопровождалось увеличением концентрации sEGFR в моче.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, сахарный диабет 2-го типа, эпидермальный фактор роста, растворимый рецептор эпидермального фактора роста, кровь, моча, опухоль

Для цитирования: Каплиева И.В., Атаева Е.М., Франциянц Е.М. и др. Сахарный диабет 2-го типа и немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря: особенности содержания компонентов системы эпидермального фактора роста в крови, моче, опухоли. Онкоурология 2025;21(2):48–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-48-55>

Type 2 diabetes mellitus and non-muscle invasive bladder cancer: characteristics of the epidermal growth factor system components content in blood, urine, and tumor

I.V. Kaplieva, E.M. Ataeva, E.M. Frantsiyants, L.K. Trepitaki, Yu.A. Petrova, A.N. Shevchenko, P.S. Kachesova, D.A. Shvyrev, S.G. Vlasov

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14-ya Liniya St., 344037 Rostov-on-Don, Russia

Contacts: Irina Viktorovna Kaplieva kaplirina@yandex.ru

Background. The incidence of bladder cancer (BC) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are rising consistently worldwide. It is not uncommon for these two pathologies to be found in combination. T2DM is a contributing factor in many cancer types. It is currently understood that the development of non-muscle invasive BC (NMIBC) occurs primarily through the activation of oncogenes that involve the epidermal growth factor (EGF) system. However, the effect of T2DM on the EGF system in the context of NMIBC remains unclear.

Aim. To investigate the specific content of the EGF system components in the blood, urine, and tumor tissue of patients with NMIBC with concomitant T2DM.

Materials and methods. The participants were divided into the main group – patients with NMIBC and T2DM ($n = 11$), and the control group – patients with NMIBC without T2DM ($n = 11$). The comparison group comprised of patients with T2DM only ($n = 8$). All parameters were evaluated in comparison to those of healthy donors ($n = 12$). The levels of EGF (Ray Bio, Germany) and its soluble receptor (sEGFR) (RAD Systems, USA) were quantified in blood, urine and 10 % tumor tissue homogenates using standard EIA kits on an automatic analyzer, the Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Austria).

Results. In 80 % of control group patients, blood EGF levels increased 2.8-fold compared to donors, while in 20 % they remained unchanged. Blood EGF content in patients with comorbid pathology and the comparison group (T2DM only) was comparable and at the same time 2.1–2.7 times lower than in most patients from the control group. In all BC patients, blood sEGFR concentration was 1.4 times lower than in donors and T2DM patients, but increased in urine: 2.9-fold in BC patients without T2DM and 3.5-fold in BC patients with T2DM. Patients with NMIBC and T2DM had 1.5 times less EGF and 2.0 times less sEGFR than NMIBC patients without T2DM.

Conclusion. The patients with NMIBC and T2DM were deficient in EGF (in blood, urine, and tumor tissue) and sEGFR (in blood and tumor tissue), compared to the patients with NMIBC without T2DM who demonstrated increased levels of EGF (in blood, urine, and tumor tissue). The development of NMIBC was associated with an increase in urinary sEGFR concentrations, irrespective of T2DM status.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer, type 2 diabetes mellitus, epidermal growth factor, soluble epidermal growth factor receptor, blood, urine, tumor

For citation: Kaplieva I.V., Ataeva E.M., Frantsiyants E.M. et al. Type 2 diabetes mellitus and non-muscle invasive bladder cancer: characteristics of the epidermal growth factor system components content in blood, urine, and tumor. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):48–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-48-55>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — часто встречаемая онкологическая патология, которая занимает в мире/России 6-е/9-е место среди мужчин и 17-е/16-е место среди женщин. Распространенность РМП постоянно увеличивается. Так, в России в 2012 г. она составляла 60,8 случая на 100 тыс. населения, а к 2022 г. достигла 80,2 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости для обоих полов в России за 10 лет (с 2013 по 2023 г.) составил 0,91 %. В Южном федеральном округе, по данным за 2023 г., выявлено 2142 новых случая РМП, из них среди мужчин — 1692 случая, среди женщин — 450 случаев [1]. Немышечно-инвазивная форма РМП (НМИРМП) диагностируется чаще всего — у 70–75 % пациентов, при этом опухоль развивается в слизистом слое стенки

мочевого пузыря, но может прорасти и в подслизистый слой, не затрагивая мышечный [3, 4].

Сахарный диабет — расстройство обмена веществ, которое характеризуется высоким уровнем глюкозы в крови и тканях вследствие недостаточного выделения или недостаточной чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности). Наряду с увеличением онкологической заболеваемости в мире наблюдается аналогичная устойчивая тенденция роста распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2). В 2014 г. в мире насчитывалось 422 млн человек, заболевших СД2, а к 2035 г. их число увеличится по меньшей мере до 592 млн [5]. По последним данным, в России зарегистрировано около 4 млн пациентов, страдающих СД2, — это около 3 % населения нашей страны [6].

Нередко онкологическая патология сочетается с нарушением углеводного обмена. Доказано, что СД2 является фактором, способствующим прогрессии злокачественных опухолей [7]. Достаточно большое количество исследований, особенно проведенных в течение последних 10 лет, указывает на то, что СД2 увеличивает риск развития РМП [8], частоту его рецидивов [9] и смертность от этого заболевания [8, 10].

Рецепторные тирозинкиназы, к которым относятся и рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF), являются важными регуляторами ключевых клеточных процессов — метаболизма, пролиферации, выживания и дифференциации, поэтому они связаны с многочисленными заболеваниями, в том числе с СД2 и раком [11]. Установлено, что рецепторы EGF 1 (epidermal growth factor receptor, EGFR) и 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) экспрессируются и гиперэкспрессируются на этапах роста уротелиальной карциномы. Считают, что развитие НМИРМП происходит преимущественно по пути активации онкогенов с участием системы EGF, тогда как генез мышечно-инвазивного РМП идет преимущественно по пути инактивации генов-супрессоров *TP53*, *RB1* и *PTEN* [3]. У пациентов с РМП отмечена связь экспрессии EGFR с размером опухоли, степенью ее злокачественности, инвазией в подслизистый слой, глубокой мышечной инвазией и рецидивированием [12], а также обнаружены достоверные сильные связи экспрессии EGFR в опухолях со степенью анаплазии, экспрессией Ki-67, p53 и CD44 [13]. Сверхэкспрессия HER2 тесно связана с высокой степенью злокачественности уротелиальной карциномы [14]. В случае отсутствия высокой экспрессии EGFR стимуляция пролиферации клеток РМП происходит за счет связи EGF с рецепторами андрогенов [15].

Растворимая форма EGFR (soluble EGFR, sEGFR) представляет собой пептид массой 110 кДа, образующийся в результате протеолитического расщепления предшественника клеточной поверхности альтернативно сплайсированной изоформы EGFR, и содержит только внеклеточный домен полноразмерного EGFR [16]. Высокие концентрации sEGFR в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с раком молочной железы, легкого и яичника [17]. При раке дна полости рта в сыворотке крови и слюне больных концентрации sEGFR изменялись разнонаправленно [18]. Обнаружено, что клеточные линии РМП выделяют sEGFR. У пациентов с РМП высокой степени злокачественности рост уровня sEGFR в моче являлся независимым фактором низкой выживаемости с отношением рисков 2,89 (95 % доверительный интервал 1,81–4,62; $p < 0,001$) и имел прогностическое значение, превышающее предоставляемое стандартными клиническими наблюдениями [19].

С другой стороны, на сегодняшний день известно, что sEGFR, наряду с гепатокином, адипсином, адипо-

кином, является биомаркером, коррелирующим с различными аспектами резистентности к инсулину у пациентов и животных с СД2 [16], установлено снижение сывороточного уровня EGF одновременно с повышением резистентности к инсулину у пациентов с СД2 при отсутствии гликемического контроля [20].

В доступной литературе мы не нашли информацию об особенностях содержания EGF и sEGFR в опухолях и биологических жидкостях у пациентов с НМИРМП и СД2. Тем не менее она может быть полезной для понимания патогенеза злокачественного заболевания, развивающегося в условиях углеводного дисбаланса, и для разработки новых способов терапии пациентов этой категории.

Цель исследования — изучение особенностей содержания компонентов системы EGF в крови, моче и ткани опухоли при НМИРМП у пациентов с СД2.

Материалы и методы

В исследование были включены 42 пациента, среди них 12 здоровых доноров (6 мужчин и 6 женщин; средний возраст $56,5 \pm 2,3$ года) — *группа сравнения 1*; 8 пациентов с СД2 без онкологического заболевания (4 мужчины и 4 женщины; средний возраст $59,4 \pm 2,0$ года) — *группа сравнения 2*; 11 больных НМИРМП без сопутствующей эндокринной патологии (6 мужчин и 5 женщин; средний возраст $68,3 \pm 4,3$ года) — *контрольная группа*; 11 больных НМИРМП, протекающим на фоне СД2 (8 мужчин и 3 женщины; средний возраст $66,2 \pm 1,9$ года), — *основная группа*.

Критерии включения для пациентов *всех групп*: удовлетворительный общесоматический статус (0/1 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет; для пациентов *группы сравнения 2 и основной группы*: наличие СД2, подтвержденного эндокринологом; для *групп с НМИРМП (контрольной и основной)*: впервые выявленный рак, распространенность опухолевого процесса в пределах слизистой оболочки мочевого пузыря (по классификации TNM: TаN0M0, T1N0M0).

Критерии исключения для пациентов *всех групп*: наличие хронических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, наличие острых инфекционных заболеваний и хронических инфекционных заболеваний в стадии обострения, беременность, низкая паритетивность пациентов; для *групп с НМИРМП*: инвазивная форма и рецидив РМП, первично-множественные злокачественные новообразования.

У всех пациентов изучали содержание глюкозы (анализатор для проведения биохимических и иммунохимических исследований Vitros 5600, США) и инсулина (иммунохимический электрохемилюминесцентный анализатор Cobas e411, Япония) в венозной

крови, взятой натощак. Пациенты с НМИРМП контрольной группы и здоровые доноры имели нормальный уровень глюкозы в крови. У большей части пациентов с СД2 группы сравнения 2 и у трети пациентов основной группы также отмечалась нормогликемия, у остальных пациентов с СД2 уровень глюкозы в крови был выше 7,0 ммоль/л. У всех пациентов уровень инсулина в крови не выходил за пределы референсных значений. Более 80 % пациентов с СД2 основной группы и группы сравнения 2 получали гипогликемическую терапию: препараты из группы сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы дипептидилпептидазы, инсулинотерапию или комбинированные гипогликемические средства.

У всех пациентов с НМИРМП опухоли были представлены уротелиальными карциномами. Около 90 % опухолей в основной и контрольной группах имели высокую степень злокачественности. У 91 % пациентов основной группы и у 82 % пациентов контрольной группы опухоли были умеренно дифференцированными (G_2), тогда как у 1 (9 %) пациента основной группы опухоль имела высокую степень дифференцировки (G_1), а у 2 (18 %) пациентов контрольной группы — низкую степень (G_3). У 2 (18 %) пациентов основной группы и у 1 (9 %) пациента контрольной группы отмечался неинвазивный папиллярный рак (Ta), у остальных — опухоль распространялась на субэпителиальную соединительную ткань (T1). У всех пациентов, включенных в исследование, функция почек не была нарушена.

Содержание компонентов системы EGF изучали в венозной крови и моче, а также в 10 % гомогенатах ткани опухоли, полученных на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) с использованием наборов иммуноферментного анализа: Ray Bio (Германия) для определения уровня EGF и RAD Systems (США) для определения уровня sEGFR. Также был рассчитан коэффициент отношения EGF/sEGFR, который характеризует связывание лиганда с соответствующим растворимым рецептором. Кровь для исследования собирали утром натощак в пробирки без гемоконсерванта, путем центрифугирования получали сыворотку; мочу собирали сразу после пробуждения пациентов (ночная моча); сбор биологического материала у пациентов с НМИРМП проводили до трансуретральной резекции; опухолевый материал получали на этапе выполнения хирургического вмешательства. Все этапы работы с биоматериалом проводили на льду, центрифугирование крови, мочи и гомогенатов опухоли осуществляли при 4 °С. Надосадочную жидкость разделяли на аликвоты меньших объемов и подвергали глубокой заморозке при температуре –80 °С до момента исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 с применением параметрического критерия Стьюдента, поскольку данные в большинстве групп соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро—Уилка). Результаты представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение данных во всех группах больных с показателями у доноров, а также между группами больных проводили попарно. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оказалось, что пациенты с СД2 без онкологической патологии ни по одному фактору, характеризующему состояние системы EGF в крови, не отличались от здоровых доноров (табл. 1). У 80 % пациентов контрольной группы, у которых РМП развивался без СД2, регистрировалось увеличение уровня EGF в крови: он был в 2,8 раза выше, чем у доноров, и в 2,7 раза выше, чем у пациентов с СД2, а у 20 % показатель не изменялся. У пациентов основной группы уровень EGF отличался только от высокого уровня 80 % пациентов с РМП без СД2 — был в 2,1 раза меньше. Концентрация sEGFR в крови у пациентов с РМП, напротив, уменьшалась вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 в 1,4 раза по сравнению с донорами, и с больными СД2 (см. табл. 1). Значение расчетного коэффициента EGF/sEGFR возрастало у всех пациентов с РМП: в 3,8 раза по сравнению с донорами и в 3,2 раза по сравнению с пациентами с СД2. Только у 60 % пациентов с РМП, протекающим на фоне СД2, коэффициент EGF/sEGFR увеличивался и становился больше, чем у доноров и пациентов с СД2, соответственно в 4,4 и 3,7 раза (см. табл. 1).

У пациентов с СД2 в моче, как и в крови, показатели системы EGF не отличались от таковых у здоровых доноров (табл. 2). В моче у пациентов с РМП по сравнению с донорами увеличивалось количество sEGFR: без СД2 — в 2,9 раза, с СД2 — в 3,5 раза. В результате в группах РМП уменьшалось относительно доноров и значение расчетного коэффициента: без СД2 — в 1,9 раза, с СД2 — в 2,4 раза (см. табл. 2).

В опухолевой ткани у пациентов с РМП, протекающим на фоне СД2, содержалось меньше EGF и его растворимого рецептора, чем у пациентов без СД2, соответственно в 1,5 и 2,0 раза. Различий по расчетному коэффициенту не выявлено (табл. 3).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у большей части пациентов контрольной группы (с НМИРМП, протекающим без нарушения углеводного обмена) в крови увеличивался уровень EGF, при этом у всех пациентов уменьшалось содержание

Таблица 1. Особенности содержания компонентов и значения расчетного коэффициента системы EGF в крови у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него, $M \pm m$

Table 1. The component content and calculated coefficient values of the EGF system in the blood of patients with NMIBC with or without T2DM, $M \pm m$

Показатель Indicator	Здоровые доноры Healthy donors	Группа сравнения (СД2) Comparison group (T2DM)	Контрольная группа (НМИРМП) Control group (NMIBC)		Основная группа (НМИРМП + СД2) Main group (NMIBC + T2DM)	
EGF, пг/мл EGF, pg/mL	$14,12 \pm 2,67$	$14,24 \pm 4,55$	$33,89 \pm 4,12$		$18,83 \pm 5,21$	
			$38,86 \pm 3,06$ 80 %	$14,02 \pm 2,60$ 20 %		
			$p = 0,000019$ $p_1 = 0,0005$		$p_2 = 0,0058$ (с 38,86)	
sEGFR, нг/мл sEGFR, ng/mL	$60,95 \pm 3,18$	$60,66 \pm 3,34$	$43,48 \pm 2,57$		$44,56 \pm 2,06$	
			$p = 0,00052$ $p_1 = 0,00087$		$p = 0,00049$ $p_1 = 0,00074$	
EGF/sEGFR $\times 10^{-3}$, усл.ед. EGF/sEGFR $\times 10^{-3}$, c.u.	$0,21 \pm 0,004$	$0,25 \pm 0,09$	$0,79 \pm 0,09$		$0,42 \pm 0,12$	
			$p = 0,000074$ $p_1 = 0,00107$		$0,93 \pm 0,27$ 60 %	$0,11 \pm 0,03$ 40 %
					$p = 0,0103$ $p_1 = 0,028$	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: EGF — эпидермальный фактор роста; НМИРМП — немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; sEGFR — растворимый рецептор EGF. Статистическая значимость различий относительно показателей в группе: p — доноров; p_1 — СД2; p_2 — НМИРМП.

Note. Here and in tables 2, 3: EGF — epidermal growth factor; NMIBC — non-muscle invasive bladder cancer; T2DM — type 2 diabetes mellitus; sEGFR — soluble EGF receptor. The statistical significance of differences is shown in relation to the values in the following groups: p — donors; p_1 — T2DM; p_2 — NMIBC.

Таблица 2. Особенности содержания компонентов и значения расчетного коэффициента системы EGF в моче у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него, $M \pm m$

Table 2. The component content and calculated coefficient values of the EGF system in urine of patients with NMIBC with or without T2DM, $M \pm m$

Показатель Indicator	Здоровые доноры Healthy donors	Группа сравнения (СД2) Comparison group (T2DM)	Контрольная группа (НМИРМП) Control group (NMIBC)		Основная группа (НМИРМП + СД2) Main group (NMIBC + T2DM)	
EGF, пг/мл EGF, pg/mL	$182,62 \pm 5,55$	$166,45 \pm 13,83$	$179,10 \pm 5,41$		$144,94 \pm 14,48$	
					$p = 0,033$ $p_2 = 0,040$	
sEGFR, нг/мл sEGFR, ng/mL	$0,10 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,06$		$0,35 \pm 0,08$	
			$p = 0,021$		$p = 0,021$	
EGF/sEGFR $\times 10^{-3}$, усл.ед. EGF/sEGFR $\times 10^{-3}$, c.u.	$1,44 \pm 0,26$	$1,91 \pm 0,70$	$0,74 \pm 0,13$		$0,60 \pm 0,14$	
			$p = 0,022$		$p = 0,011$	

Таблица 3. Особенности содержания компонентов и значения расчетного коэффициента системы EGF в опухоли у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него, $M \pm m$

Table 3. The component content and calculated coefficient values of the EGF system in tumor tissue of patients with NMIBC with or without T2DM, $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа (НМИРМП) Control group (NMIBC)	Основная группа (НМИРМП + СД2) Main group (NMIBC + T2DM)
EGF, пг/мл EGF, pg/mL	47,53 ± 5,21	31,04 ± 1,73
		$p_2 = 0,031$
sEGFR, нг/мл sEGFR, ng/mL	28,73 ± 4,34	14,28 ± 3,28
		$p_2 = 0,027$
EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , усл.ед. EGF/sEGFR × 10 ⁻³ , c.u.	1,93 ± 0,44	2,48 ± 0,55

sEGFR и возросло значение расчетного коэффициента, что говорило о накоплении активного EGF, который мог связаться с эффекторными рецепторами, экспрессированными на мембранах опухолевых клеток. По данным разных авторов, экспрессия EGFR в опухолевой ткани может встречаться у 41–86 % пациентов с РМП, при этом она может быть как высокой, так и низкой. Так, в исследовании, проведенном в Пакистане, высокая экспрессия EGFR отмечалась у 26,2 % пациентов с РМП, низкая — у 15,1 %, в 58,7 % случаев РМП EGFR в ткани опухоли не определялся [21]. Высокая экспрессия EGFR была характерна для эктопических и ортотопических ксенотрансплантатов РМП у мышей линии Balb/c Nude, причем ортотопическая трансплантация приводила к развитию НМИРМП [22]. Известно, что только при НМИРМП через систему EGF происходит активация онкогенов [3], а стимуляцию EGFR при РМП связывают с активацией белка — активатора транскрипции, который увеличивает активность матриксных металлопротеиназ [21].

Высокая концентрация EGF в крови могла способствовать активации другого рецептора этой системы — HER2, участие которого в патогенезе РМП на сегодняшний день доказано. Установлено, что введение экзогенного EGF приводило к увеличению фосфорилирования HER2, а блокада EGF сопровождалась подавлением фосфорилирования этого рецептора [23]. Уменьшение сывороточного уровня sEGFR у пациентов с РМП, вероятнее всего, было обусловлено его активным выведением с мочой. Об этом свидетельствовало увеличение концентрации sEGFR без изменения уровня EGF в моче у всех пациентов с РМП.

Наши данные о том, что уровень sEGFR в крови у пациентов с НМИРМП уменьшался, а в моче — увеличивался, согласуются с результатами, полученными у пациентов с плоскоклеточным раком дна полости рта, у которых уровень sEGFR в крови также был снижен, тогда как в слюне — повышен [18]. И в одном,

и в другом случае в крови регистрировался низкий уровень sEGFR, а в жидкости, соприкасающейся с опухолью (моча или слюна), — высокий. Возможно, организм начинает защищаться от опухоли и целенаправленно доставляет sEGFR в «зону интереса» — злокачественную ткань для связывания EGF. С другой стороны, опухоли сами могли секретировать sEGFR в окружающие их жидкости. В этом случае sEGFR мог выполнять не столько защитную в качестве ловушки EGF, сколько самостоятельную роль. Такой факт известен, например, в отношении другого растворимого рецептора — sVEGFR (soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, растворимый рецептор васкулоэндотелиального фактора роста 1) [24].

У пациентов основной группы (с РМП, протекающим на фоне СД2) уровень EGF в крови был меньше, чем у онкологических пациентов контрольной группы (без СД2), при этом сывороточный уровень sEGFR уменьшался одинаково в обеих группах. В результате активный EGF в крови регистрировался у меньшего (на 40 %) числа пациентов основной группы. Таким образом, можем предположить, что у большей части пациентов с сочетанной патологией EGF на момент исследования находился во взаимодействии с эффекторными рецепторами. Этим рецептором мог быть EGFR, высокая экспрессия которого у пациентов с СД2, возможно, обусловлена инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр. Были выявлены статистически значимые сильные связи уровня антител к вирусу Эпштейна–Барр (IgG-VCA) с экспрессией EGFR у пациентов с РМП [13]. Известно, что при СД2 снижается иммунитет и пациенты часто страдают различными вирусно-бактериальными и грибковыми инфекциями. Другим рецептором, с которым мог вступать в связь EGF, возможно, является HER2. Установлено, что при РМП HER2 сверхэкспрессируется чаще, чем EGFR. Уротелиальная карцинома занимает 3-е место по уровню сверхэкспрессии рецептора HER2

среди всех злокачественных опухолей [25]. Так, в египетской популяции у пациентов, страдающих РМП, сверхэкспрессия EGFR в опухоли отмечалась в 35 % случаев, тогда как HER2 сверхэкспрессировался в 46 % случаев [12]. Наше предположение о связи EGF с эффекторными рецепторами у большего числа онкологических пациентов с СД2 подтверждается и тем фактом, что у них уменьшалось выделение EGF с мочой и наблюдался дефицит EGF и sEGFR в опухоли, хотя в целом значение расчетного коэффициента не отличалось от соответствующего показателя у пациентов контрольной группы. Тем не менее все высказанные предположения требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

По данным литературы, направленность изменений уровня sEGFR в крови у пациентов основной группы (уменьшение) отличалась от направленности изменений соответствующего показателя у пациентов группы сравнения (с СД2 без онкопатологии) (увеличение) [26]. Дефицит sEGFR в крови и опухолевой ткани у пациен-

тов с сочетанной патологией мог быть обусловлен низким уровнем глюкозы в организме вследствие более активного ее поглощения опухолевыми клетками, чем у пациентов контрольной группы. Известно, что у пациентов с СД2 сывороточные уровни sEGFR положительно коррелируют с уровнями глюкозы и холестерина [27]. Отсутствие изменений концентрации sEGFR в крови у пациентов группы сравнения в нашем исследовании можно объяснить хорошей компенсацией СД2 посредством соблюдения диетических рекомендаций и адекватной медикаментозной коррекции.

Заключение

Таким образом, у пациентов с РМП, протекающим на фоне СД2, наблюдался дефицит EGF (кровь, моча, опухоль) и sEGFR (кровь, опухоль) в отличие от пациентов с РМП без СД2, у которых содержалось больше EGF (кровь, моча, опухоль). Вне зависимости от статуса СД2 развитие РМП сопровождалось увеличением концентрации sEGFR в моче.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря. Альманах клинической медицины 2015;41:79–88. Nemtsova M.V., Kushlinskiy N.E. The molecular pathogenesis of bladder cancer. Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2015;41:79–88. (In Russ.).
4. Semeniuk-Wojtaś A., Podębniak-Strama K., Modzelewska M. et al. Tumour microenvironment as a predictive factor for immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Cancer Immunol Immunother 2023;72(7):1971–89. DOI: 10.1007/s00262-023-03376-9
5. Khan R.M.M., Chua Z.J.Y., Tan J.C. et al. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. Medicina (Kaunas) 2019;55(9):546. DOI: 10.3390/medicina55090546
6. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В. и др. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста. Проблемы эндокринологии 2021;67(5):34–42. DOI: 10.14341/probl12741 Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V. et al. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2021;67(5):34–42. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12741
7. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Способ стимуляции гематогенной диссеминации карциномы в эксперименте. Патент РФ № 2757676. Опубликовано 20.10.2021. Бюл. № 29. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. Method for stimulating hematogenous dissemination of carcinoma in experiment. Patent of the Russian Federation No. 2757676. Publ. 10.20.2021. Bull. No. 29. (In Russ.).
8. Xu Y., Huo R., Chen X., Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. Medicine (Baltimore) 2017;96(46):e8588. DOI: 10.1097/MD.0000000000000858
9. Huang W.L., Huang K.H., Huang C.Y. et al. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: a retrospective study. BMC Urol 2020;20(1):117. DOI: 10.1186/s12894-020-00684-5.
10. Oh J.J., Kang M.Y., Jo J.K. et al. Association between diabetes mellitus and oncological outcomes in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy. Int J Urol 2015;22(12):1112–7. DOI: 10.1111/iju.12901
11. Ferguson K.M., Hu C., Lemmon M.A. Insulin and epidermal growth factor receptor family members share parallel activation mechanisms. Protein Sci 2020;29(6):1331–44. DOI: 10.1002/pro.3871
12. Sami M.M., Sherief M.H., El-Abaseri T.B. et al. Expression of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2 in urothelial bladder carcinoma in an Egyptian cohort: clinical implication and prognostic significance. Urologia 2023;90(2):248–60. DOI: 10.1177/03915603221150965
13. Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции. Онкоурология 2018;14(2):142–54. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154 Kosova I.V., Laurent O.B., Sinyakova L.A. et al. Immunohistochemical characteristics of bladder cancer in patients with virus-

- positive tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):142–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-20
14. Ponnaboina D.M., Perumandal S.I. Correlation of HER2 With p53 and p63 in Urothelial Bladder Carcinoma. *Cureus* 2023;15(4):e38018. DOI: 10.7759/cureus.38018
15. Izumi K., Zheng Y., Li Y. et al. Epidermal growth factor induces bladder cancer cell proliferation through activation of the androgen receptor. *Int J Oncol* 2012;41(5):1587–92. DOI: 10.3892/ijo.2012.1593
16. Kyohara M., Shirakawa J., Okuyama T. et al. Soluble EGFR, a hepatokine, and adipon, an adipokine, are biomarkers correlated with distinct aspects of insulin resistance in type 2 diabetes subjects. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:83. DOI: 10.1186/s13098-020-00591-7
17. Baron A.T., Wilken J.A., Haggstrom D.E. et al. Clinical implementation of soluble EGFR (sEGFR) as a theragnostic serum biomarker of breast, lung and ovarian cancer. *IDrugs* 2009;12(5):302–8.
18. Zanotti L., Paderno A., Piazza C. et al. Epidermal growth factor receptor detection in serum and saliva as a diagnostic and prognostic tool in oral cancer. *Laryngoscope* 2017;127(11). DOI: 10.1002/lary.26797
19. Bryan R.T., Regan H.L., Pirrie S.J. et al. Protein shedding in urothelial bladder cancer: prognostic implications of soluble urinary EGFR and EpCAM. *Br J Cancer* 2015;112(6):1052–8. DOI: 10.1038/bjc.2015.21
20. Al-Dwairi A., Alfaqih M.A., Saadeh R.A. et al. Lack of glycemic control in type two diabetes mellitus patients is associated with reduced serum epidermal growth factor level and increased insulin resistance. *Biomed Rep* 2024;22(1):5. DOI: 10.3892/br.2024.1883
21. Hashmi A.A., Hussain Z.F., Irfan M. et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) over expression in urothelial carcinoma of urinary bladder. *BMC Urol* 2018;18:59. DOI: 10.1186/s12894-018-0373-0
22. Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Плотникова Е.А. и др. Модели подкожного и ортотопического ксенографтов рака мочевого пузыря человека у мышей nude для исследования воздействий, нацеленных на рецептор эпидермального фактора роста. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(2):31–40. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-31-40
- Vorontsova M.S., Karmakova T.A., Plotnikova E.A. et al. Subcutaneous and orthotopic xenograft models of human bladder carcinoma in nude mice for epidermal growth factor receptor-targeted treatment. *Rossiiskij bioterapevticeskij zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(2):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-31-40
23. Jin P., Liu J., Wang X. et al. HER2 activation factors in arsenite-exposed bladder epithelial cells. *Toxicol Sci* 2018;166(2):354–69. DOI: 10.1093/toxsci/kfy202
24. Failla C.M., Carbo M., Morea V. Positive and negative regulation of angiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-1. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):1306. DOI: 10.3390/ijms19051306
25. Qu M., Zhou L., Yan X. et al. Advances in HER2-targeted treatment for advanced/metastatic urothelial carcinoma. *Bladder (San Franc)* 2023;10:e21200012. DOI: 10.14440/bladder.2023.871
26. Kim J.M., Choung S., Joung K.H. et al. Serum Soluble epidermal growth factor receptor level increase in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2018;42(4):343–7. DOI: 10.4093/dmj.2017.0082
27. Lee J.C., Joung K.H., Kim J.M. et al. Effect of cholesterol-lowering agents on soluble epidermal growth factor receptor level in type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(34):e30287. DOI: 10.1097/MD.00000000000030287

Вклад авторов

И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, А.Н. Шевченко: разработка идеи, дизайна исследования, научное редактирование;
Е.М. Атаева, П.С. Качесова, Д.А. Швырев: сбор и анализ данных, написание статьи;
Л.К. Трепитаки, Ю.А. Петрова: выполнение иммуноферментного анализа, статистическая обработка результатов, написание резюме;
С.Г. Власов: обзор публикаций по теме статьи, оформление библиографии.

Authors' contributions

I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, A.N. Shevchenko: idea, research design, scientific editing;
E.M. Ataeva, P.S. Kachesova, D.A. Shvyrev: data collection and analysis, article writing;
L.K. Trepitaki, Yu.A. Petrova: performing enzyme immunoassay, statistical processing of results, resume writing;
S.G. Vlasov: review of publications on the subject of the article, design of the bibliography.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>
Е.М. Атаева / E.M. Ataeva: <https://orcid.org/0009-0007-2642-6295>
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
Л.К. Трепитаки / L.K. Trepitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>
Ю.А. Петрова / Yu.A. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
П.С. Качесова / P.S. Kachesova: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>
Д.А. Швырев / D.A. Shvyrev: <https://orcid.org/0000-0002-4012-4257>
С.Г. Власов / S.G. Vlasov: <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 26 от 08.09.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 26 dated 08.09.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.09.2024. **Принята к публикации:** 22.06.2025. **Опубликована онлайн:** 22.07.2025.

Article submitted: 30.09.2024. **Accepted for publication:** 22.06.2025. **Published online:** 22.07.2025.