

ОБОСНОВАНИЕ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ МЕТФОРМИНА НА БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОНКОПАТОЛОГИИ И РАЗРАБОТКА СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ МЕТОДИКИ

Малярчук Е.А., Кекух Д.П.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ключевые слова: метформин, эндокринная патология, гормональный канцерогенез, сочетание сахарного диабета и опухоли, ингибирование опухолевого роста, лечение сахарного диабета, метаболическая модель сахарного диабета, карцинома Льюитса

Рак является одним из самых опасных и тяжело протекающих заболеваний. На сегодняшний день в Украине, по данным Национального канцер-реестра, это заболевание встречается у 349,4 чел. на 100 тыс. населения, что составляет в общем 161414 чел. и приводит к смерти у 184,5 чел. на 100 тыс. населения (всего – 85200 умерших). При этом летальность больных до 1 года в среднем составляет 38,9 %, а 5-летняя летальность – 41,4 % (при I–II стадиях показатели выживаемости в 1,5–3,5 раз выше, чем при III–IV стадиях). Также отмечается возрастание уровня заболеваемости (от 0,5 до 3 % в год в зависимости от вида опухоли). Таким образом, количество больных увеличилось за последние 10 лет на 25 %. Ежегодно диагностируют 11–12 случаев возникновения онкопатологии у детей (около 1000 чел.) [1].

За последние 10 лет отмечаются следующие тенденции: нарастание числа заболевших раком молочной железы, легких; относительное снижение частоты диагностирования рака пищевода, шейки матки; увеличивается количество заболевших в возрасте 30–50 лет. Наиболее распространены в этом возрасте у мужчин злокачественные новообразования легких и желудка, у женщин – молочной железы. [1, 2]

Вышеизложенные данные свидетельствуют о серьезности данной проблемы и значимости изучения причин канцерогенеза, индуцирующих факторов, а также поиске эффективных методов лечения или хотя бы облегчения течения болезни.

Особого внимания заслуживает рак молочной железы. Это самый распространенный вид рака у женщин как в Украине, так и во всем мире, смертность от которого у пациенток 45–55 лет превышает смертность даже от сердечно-сосудистых заболеваний. Высокую встречаемость именно этого вида злокачественных новообразований объясняют, прежде всего, наследственной предрасположенностью (мутантные аллели генов BRCA1 и BRCA2), образом жизни, такими факторами, как отсутствие беременности в течение всей жизни, поздняя беременность (после 35 лет), а также влиянием гормонального дисбаланса [2]. Он представляет опасность в том случае, если

увеличивается концентрация гормонов эстрогенового ряда или некоторых ростовых факторов, например, инсулиноподобного ростового фактора, который является антагонистом инсулина и ингибитором апоптоза. При этом гормон-чувствительные клетки молочной железы получают избыточную митогенную стимуляцию, которая через определенный промежуток времени приводит к бесконтрольной пролиферации и, как следствие, появлению доброкачественных, а затем и злокачественных новообразований [3, 4].

Интерес при изучении этого явления представляет такое заболевание, как сахарный диабет (СД) II типа, при котором наблюдается резистентность периферических рецепторов к инсулину. При этом в крови стабильно, особенно на начальных стадиях, наблюдается повышенное содержание инсулина, который в полной мере обладает вышеописанным эффектом. Пик заболеваемости данной эндокринной патологией приходится на 40–45 лет, что коррелирует с вызванным менопаузой дисбалансом половых гормонов. Сочетание этих факторов является мощным онкогенным стимулом, что объясняет частую встречаемость рака молочной железы в этом возрасте и большое количество случаев его развития на фоне сахарного диабета II типа. Дальнейшее изучение влияния сахарного диабета II типа на возникновение и течение рака молочной железы представляет широкие возможности для создания средств профилактики и лечения органов, чувствительных к эндокринному влиянию, что будет более детально описано в следующих исследованиях [5, 6].

Относительно ситуации после возникновения рака у больных при сочетании онкологических патологий и СД второго типа также имеются некоторые статистические данные, свидетельствующие об усугублении тяжести болезни и степени критических проявлений. Вышеприведенные данные несколько различаются в зависимости от источника касательно скорости развития опухолевого процесса и степени обострения клинических проявлений, поэтому требуют дополнительного подтверждения и тщательной проверки, которые будут приведены в последующей работе.

Достаточно эффективным препаратом для лечения СД второго типа является метформин. Это таблетированное средство из класса бигуанидов. Главный антидиабетический эффект препарата объясняется тем, что он усиливает периферический захват глюкозы (путем фосфорилирования GLUT-4). Кроме того, он уменьшает всасывание глюкозы из желудочно-кишечного тракта (с этим связан побочный эффект – диспептические расстройства у некоторых групп пациентов), повышает окисление жирных кислот и снижает скорость глюконеогенеза на одну треть [7].

Таким образом, за исключением пациентов с нарушенной функцией почек метформин является эффективным и показанным для широкого применения препаратом. Кроме того, он нормализует массу тела и может быть применен при дисфункции яичников. Имеются некоторые статистические данные о том, что метформин обладает профилактическим действием: у пациентов с сахарным диабетом, применяющих метформин, рак возникает реже, а у пациентов с обеими патологиями оказывает положительное действие на течение опухоли [7]. Связаны ли эти эффекты с эффективным лечением сахарного диабета и, соответственно, уменьшением его влияния на опухоль или нормализующим действием на метаболизм и гормоны яичников остаются невыясненным.

Таким образом, учитывая приведенные выше не до конца изученные научные вопросы, целью нашей работы является прояснить степень влияния на канцерогенез и протекание рака молочной железы гормонального влияния; выяснить роль сахарного диабета в течении данного заболевания; оценить эффективность метформина в лечении сахарного диабета второго типа и его действие на опухоль молочной железы.

Для этого была разработана следующая методика. Будет взято две группы крыс, одна – экспериментальная, вторая – контрольная, по 15 крыс в каждой. В первой группе крыс будет вызвана метаболическая модель сахарного диабета второго типа путем кастрации и введения фруктозы перорально в течение месяца по 3 раза в день. Для подтверждения выбранной модели будет проводиться контроль уровня глюкозы в крови методом Со-

моджи–Иельсона и считается гипергликемией содержание сахара 500–1000 мг% и более. В моче поляриметрически – 5–10%. На втором этапе исследования обеим группам крыс будет пересажена опухоль (0,2 мл опухолевой взвеси карциномы Льюитса) путем инъекции. После чего будет проведено лечение обеих групп крыс метформин (0,5 г на кг массы тела) и добавлена еще одна контрольная группа (15 крыс), которая не будет получать лечения этим препаратом. Через 3 месяца будет проведен забор материала.

Для оценки результатов эксперимента пересадки опухоли будут изготовлены препараты опухоли, которые будут окрашены гематоксилином и эозином и оценены микроскопически, будет проведен иммуногистохимический анализ с флюоресцентными антителами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Национальный канцер-реестр Украины 2009 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.gs.com.ua/dovida9/index.htm>.
2. Щепотин И. Б. Онкология [Текст] / И. Б. Щепотин, В. Л. Ганул, И. О. Клименко, О. Я. Яремчук, В. Д. Розуменко, Г. О. Вакуленко, В. Е. Чещук. - К.: Книга плюс, 2006. - 495 с.
3. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез [Текст] / Л. М. Берштейн. - СПб.: "Наука", 2000. - 199 с.
4. Черезов А. Е. Общая теория рака: тканевый подход [Текст] / А. Е. Черезов. - М.: издательство московского государственного университета, 1997. - 252 с.
5. Glucose control: oral therapy [Text] // Clinical Guidelines Task Force, International Diabetes Federation–2005. - № 35. - P. 8
6. Werner E. The preparation of methylguanidine, and of *ω*-dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. [Text] / Werner E., Bell J. // J Chem Soc. - 1921. - № 1. - P. 1-10
7. Libby G. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes [Text] / Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM // Diabetes Care - 2009. - № 9. - P. 162

**ОБГРУНТУВАННЯ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ
МЕТФОРМІНУ НА СТАН ПУХЛИНИ У ХВОРИХ
З ПОЄДНАННЯМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
ТА ОНКОПАТОЛОГІЇ ТА РОЗРОБКА
ВІДПОВІДНОЇ МЕТОДИКИ**

Малярчук К.А., Кекух Д.П.

*Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

Резюме. Аналіз літератури показав серйозність, поширеність, з якою зустрічається поєднання раку молочної залози та цукрового діабету II типу. Безперечно, обидві патології потребують профілактики, особливо у групах ризику, та пошуку найбільш ефективного методу лікування. Тому статистичні дані щодо доцільності застосування препарату метформін при лікуванні поєднання цих хвороб потребують ретельної перевірки та подальшого вивчення, для чого була розроблена відповідна методика, в якій оцінюється ефективність метформіну як антидіабетичного препарату та його впливу на стан пухлини у щурів з цукровим діабетом.

Ключові слова: метформін, ендокринна патологія, гормональний канцерогенез, поєднання цукрового діабету і пухлини, інгібування пухлинного росту, лікування цукрового діабету, метаболічна модель цукрового діабету, карцинома Льюїтса.

**SUBSTANTIATION OF THE STUDY OF THE
METFORIN INFLUENCE ON TUMOR OF PATIENTS
WITH THE COMBINATION OF DIABETES AND
ONCOPATOLOGY AND THE DEVELOPMENT
OF THE CORRESPONDING PROCEDURE**

Malyarchuk K., Kekuch D.

*National O.O.Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary. The seriousness and prevalence of breast cancer and second type diabetes can be clearly seen through the literature analysis. Doubtless, the both pathologies require preventive measures, especially risk group and search of the most effective method of treatment. That's why, the statistical data that Metformin should be used for treatment of these diseases, requires detailed testing. The testing method was worked out to satisfy this goal. The method assesses Metformin effectiveness as antidiabetic medication and its influence on the tumor state of the rates with diabetes.

Keywords: Metformin, endocrine pathology, hormonal carcinogenesis, diabetes and tumor combination, tumor growth inhibition, diabetes treatment.