

УДК 616-006:615.2(045)

# ОБОСНОВАННЯ ИЗУЧЕННЯ ВЛІЯННЯ МЕТФОРМИНА НА БОЛЬНИХ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДІАБЕТА И ОНКОПАТОЛОГІИ И РАЗРАБОТКА СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ МЕТОДИКИ

Малярчук Е.А., Кекух Д.П.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольца, г. Київ, Україна

**Ключові слова:** метформін, ендокринна патологія, гормональний канцерогенез, сочетаність сахарного диабета и опухолі, інгібірування опухолевого роста, лікування сахарного диабета, метаболіческа модель сахарного диабета, карцинома Льюїтса

Рак являється одним з найменш вживаних та тяжко протягуючих захворювань. На сучасний день в Україні, за даними Національного канцер-реестра, це захворювання зустрічається у 349,4 чоловік на 100 тис. населення, що становить в загальному 161414 чоловік і призводить до смерті у 184,5 чоловік на 100 тис. населення (всього – 85200 умерлих). При цьому летальность больних до 1 року в середньому становить 38,9 %, а 5-річна летальность – 41,4 % (при I-II стадіях показатели довжини життя в 1,5–3,5 рази вищі, ніж при III-IV стадіях). Також помічається зростання рівня захворюваності (з 0,5 до 3 % в році в залежності від типу опухолі). Таким чином, кількість больних зростає за останні 10 років на 25 %. Із-за цього виявлення онкопатології у дітей (бл. 1000 чоловік) [1].

За останні 10 років помічається наступні тенденції: зростання числа захворювань раком молочної залози, легких; відносительне зниження частоти діагностування рака пищевода, шийки матки; зростає кількість захворювань в віці 30–50 років. Найбільш поширені в цьому віці у чоловіків злоякісні новоутворення легких та желудка, у жінок – молочної залози. [1, 2]

Вищеизложенні дані свідчать про серйозність цієї проблеми та значимість дослідження причин канцерогенезу, індукуючих факторів, а також пошуку ефективних методів лікування чи облегчення течії болезні.

Особого уваги заслуговує рак молочної залози. Це найпоширеніший вид раку у жінок як в Україні, так і у всьому світі, смертність від якого у пацієнток 45–55 років перевищує смертність від сердечно-судинних захворювань. Високу зустрічаемість цього виду злоякісних новоутворень пояснюють, передусім, наслідковою предрасположеністю (мутантні алелі генів BRCA1 та BRCA2), якими є життя, такими факторами, як відсутність беременності впродовж всієї життя, поздня беременність (після 35 років), а також впливом гормонального дисбалансу [2]. Вони представляють опасність в цьому випадку, якщо

зростає концентрація гормонів естрогенового ряду або деяких ростових факторів, наприклад, інсуліноподібного ростового фактора, який є антагоністом інсуліну та інгібітором апоптозу. При цьому гормон-чутливі клітини молочної залози отримують недостатню мітогенну стимуляцію, що через певний проміжок часу призводить до безконтрольної проліферації та, як наслідок, з'явлення доброкачествених, а потім і злоякісних новоутворень [3, 4].

Інтерес при дослідженні цього явища представляє це захворювання, як сахарний диабет (СД) II типу, при якому виявляється резистентність периферичних рецепторів до інсуліну. При цьому в крові стабільно, особливо на ранніх стадіях, виявляється підвищена концентрація інсуліну, який в повній мірі обладає вищепозначенім ефектом. Пік захворюваності цієї патології припадає на 40–45 років, що корелює з викликаним менопаузой дисбалансом полової гормонів. Сочетаність цих факторів є сильним онкогенным стимулом, що пояснює часту зустріч рака молочної залози в цьому віці та велику кількість випадків його розвитку на фоні сахарного диабета II типу. Дальніше дослідження впливу цієї патології на виникнення та течію рака молочної залози надає широкі можливості для створення методів профілактики та лікування органів, чутливих до ендокринного впливу, що буде детально описано в наступних дослідженнях [5, 6].

Относительно ситуації після виникнення рака у больних при сочетаній онкологічній патології та СД другого типу також існують деякі статистичні дані, що підтверджують ускладнення тяжести захворювання та ступені критичних проявлень. Вищеприведені дані відрізняються в залежності від походження (касательно швидкості розвитку опухолевого процесу) та ступеня обострення клінічних проявлень, тому требує додаткового підтвердження та детальної перевірки, які будуть представлені в наступній роботі.

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 считаться 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 Льюиса) путем инъекции. После чего будет проведено лечение обеих групп крыс метформином (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 гемотоксилином и эозином и оценены микроскопически, будет проведен иммуногистохимический анализ с флюоресцентными антителами.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Национальный канцер-реестр України 2009 [Електронний 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. Чешук.- 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  $\beta\beta$ -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 доцільноти застосування препаратору 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 thought 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 methodic was worked out to satisfy this goal. The methodic 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.