

**Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии» Минздрава РФ
(Ростов-на-Дону, Россия)**

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ИНСУЛИНОВОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В КРОВИ ПРИ НЕМЫШЕЧНО- ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЕГО СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

**И.В. Каплиева, Г.В. Жукова, Е.М. Атаева, А.Н. Шевченко,
Л.К. Трепитаки, Ю.А. Петрова**

LEVELS OF SOME INSULIN SIGNALING SYSTEM FACTORS IN BLOOD IN NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AS WELL AS IN ITS COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

И.В. Каплиева

*Доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза
злокачественных опухолей,
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63.
ORCID: 0000-0002-3972-2452.
SPIN-code: 5047-1541. Author ID: 734116.
Researcher ID: AAE-3540-2019.
Scopus Author ID: 23994000800.*

Г.В. Жукова

*Доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения
патогенеза злокачественных опухолей.
ORCID: 0000-0001-8832-8219.
SPIN-code: 1887-7415. Author ID: 564827.
Research ID: Y-4243-2016.
Scopus Author ID: 7005456284.*

Е.М. Атаева

*Аспирант.
ORCID: 0009-0007-2642-6295.*

А.Н. Шевченко

*Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкоурологии.
SPIN-code: 2748-2638.
ORCID: 0000-0002-9468-134X.*

Л.К. Трепитаки

*Кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения
патогенеза злокачественных опухолей.
ORCID: 0000-0002-9749-2747.
SPIN-code: 2052-1248. Author ID: 734359.
Researcher ID: AAG-9218-2019.
Author ID Scopus: 55357624700.*

Ю.А. Петрова

*Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории
изучения патогенеза злокачественных опухолей.
ORCID: 0000-0002-2674-9832.
SPIN-code: 2168-8737. Author ID: 558241.
Researcher ID: AAE-4168-2022.
Scopus Author ID: 37026863400.*

I.V. Kaplieva

*D.Sc. (Medicine), Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study,
344037, Rostov-on-Don, st. 14 line, 63.
ORCID: 0000-0002-3972-2452.
SPIN-code: 5047-1541. Author ID: 734116.
Researcher ID: AAE-3540-2019.
Scopus Author ID: 23994000800.*

G.V. Zbukova*D. Sc. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study.*

ORCID: 0000-0001-8832-8219.

SPIN-code: 1887-7415. Author ID: 564827.

Research ID: Y-4243-2016.

Scopus Author ID: 7005456284.

E.M. Ataeva*Graduate student.*

ORCID: 0009-0007-2642-6295.

A.N. Shewchenko*Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncourology Department.*

SPIN-code: 2748-2638.

ORCID: 0000-0002-9468-134X.

L.K. Trepitaki*Cand. Sc. (Biology), Researcher at Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis.*

ORCID: 0000-0002-9749-2747.

SPIN-code: 2052-1248. Author ID: 734359.

Researcher ID: AAG-9218-2019.

Author ID Scopus: 55357624700.

Ju.A. Petrova*Cand. Sc. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study.*

ORCID: 0000-0002-2674-9832.

SPIN-code: 2168-8737. Author ID: 558241.

Researcher ID: AAE-4168-2022.

Scopus Author ID: 37026863400.

Целью исследования явилась оценка сдвигов в содержании С-пептида и IGF-связывающего белка IGFBP-1 в сыворотке крови и гомогенатах ткани опухолей при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря и его сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Пациенты и методы. У больных немышечно-инвазивным (НМИ) раком мочевого пузыря (РМП) 47–75 лет обоего пола в сыворотке крови методами иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень С-пептида и IGF-связывающего белка IGFBP-1 при одновременной оценке традиционных маркеров сахарного диабета. Основную группу составили пациенты, страдавшие одновременно НМИ РМП и сахарным диабетом 2 типа (n=11), контрольную – больные НМИ РМП без СД2 (n=20). Результаты сравнивали с показателями у больных СД2 без онкологической патологии и условно здоровыми людьми того же возраста. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 12.

Результаты. У больных НМИ РМП на фоне содержания инсулина в крови в пределах диапазона нормальных значений наблюдались резкое снижение уровня С-пептида проинсулина (более чем в 11 раз) и повышение содержания белка IGFBP-1 (более чем в 2,5 раза) по сравнению с показателями в группе доноров и пациентов с СД2 без онкологической патологии. У больных НМИ РМП не выявлена положительная статистическая связь между уровнем С-пептида и содержанием инсулина в крови, отмеченная при отсутствии злокачественного процесса. При наличии коморбидного СД2 указанные изменения исследованных показателей у пациентов с НМИ РМП были выражены в меньшей степени, отмечены статистические связи между показателями, не выявленные у больных без коморбидного СД2. Содержание С-пептида и IGFBP-1 в крови больных и доноров отличалось высокой вариабельностью, особенно, в случае НМИ РМП (коэффициент вариации до 130%).

Заключение. Полученные результаты расширяют представления об изменениях в инсулиновой сигнальной системе при НМИ РМП и его сочетании с СД2 и позволяют определить направления актуальных исследований. Вопросы о биологическом значении сдвигов в содержании С-пептида и IGFBP-1 в крови при НМИ РМП, характерных для гипoinsулинемии, и о влиянии средств антигипергликемической терапии на состояние инсулиновой сигнальной системы при коморбидном СД2 нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, сахарный диабет 2 типа, инсулиновая сигнальная система, С-пептид проинсулина, IGF-связывающий белок IGFBP-1, маркеры сахарного диабета.

The aim of the research was to evaluate the changes of C-peptide and IGF-binding protein IGFBP-1 levels in the blood serum in non-muscle-invasive bladder cancer as well as in its combination with type 2 diabetes mellitus.

Patients and methods. In patients with non-muscle-invasive (NMI) bladder cancer (BC) aged 47-75 years of both sexes, the levels of C-peptide and IGF-binding protein IGFBP-1 in the blood serum were studied using ELISA methods, while traditional markers of diabetes mellitus were simultaneously assessed. The main group consisted of patients suffering from both NMI BC and type 2 diabetes mellitus (T2DM) (n=11), the control group consisted of patients with NMIBC without T2DM (n=20). The results were compared with the indicators in patients with T2DM without oncological pathology and conditionally healthy people of the same age. Statistical analysis was performed using the «Statistic 12» software package.

Results. In patients with NMI BC, against the background of the insulin content in the blood within the normal range, a sharp decrease in the level of proinsulin C-peptide (more than 11 times) and an increase in the content of IGFBP-1 protein (more than 2.5 times) were observed compared with the indicators in the group of donors and patients with type 2 diabetes mellitus without oncological pathology. A positive statistical relationship between the level of C-peptide and the insulin content in the blood, noted in the absence of a malignant process, was not been revealed in patients with NMI BC. In the presence of comorbid type 2 diabetes mellitus, these changes in the studied parameters in patients with NMIBC were expressed to a lesser extent; statistical relationships between the parameters were noted that were not found in patients without comorbid type 2 diabetes mellitus. The content of C-peptide and IGFBP-1 in the blood of patients and donors was highly variable, especially in the case of NMIBC (variation coefficient up to 130%).

Conclusion. The obtained results expand the understanding of changes in the insulin signaling system in NMIBC and its combination with T2DM and allow us to determine the directions of necessary research. The issues about the biological significance of shifts in the content of C-peptide and IGFBP-1 in the blood in NMIBC, characteristic of hypoinsulinemia, and about the influence of various medicines of hypoglycemic therapy on the state of the insulin signaling system in comorbid T2DM require further researches.

Key words: *non-muscle-invasive bladder cancer, type 2 diabetes mellitus, insulin signaling system, growth factors, proinsulin C-peptide, IGF-binding protein IGFBP-1, markers of diabetes mellitus.*

Введение

В результате многочисленных исследований было показано участие инсулиновой сигнальной системы (ИСС) в злокачественном процессе [1–3]. Оно включает значительное усиление углеводного обмена (эффект Варбурга) [4, 5], а также целый ряд процессов, обусловленных локальным и системным действием различных компонентов ИСС, непосредственно не связанным с метаболизмом глюкозы [6–8]. В то же время использование различных факторов ИСС в качестве мишеней противоопухолевой терапии пока не дало удовлетворительных результатов [9–11]. Последнее обстоятельство обусловлено недостаточной изученностью зависимости эффектов компонентов ИСС от клеточного и тканевого «контекста» [2, 8], на который, очевидно, может влиять наличие коморбидных патологий, связанных с нарушением углеводного обмена. Актуальность вопроса о роли факторов ИСС в развитии злокачественных опухолей различных локализаций и возможности их использования в качестве терапевтических мишеней увеличивается в связи с ростом числа больных сахарным диабетом. При этом наиболее распространенный вариант этой патологии углеводного обмена, СД второго типа, имеет возрастную динамику заболеваемости, близкую к наблюдаемой для большинства злокачественных новообразований [2, 3].

Роль СД2 как фактора риска и прогрессирования онкологического заболевания была показана для целого ряда опухолей [10–12]. При этом в отношении влияния СД2 на развитие РМП были получены противоречивые сведения [13–15]. Между тем, вопрос о влиянии СД2 на развитие опухолей мочевого пузыря весьма актуален, поскольку РМП относится к числу распространенных патологий. В структуре онкологической заболеваемости населения России он занимает 9-е место среди мужчин и 16-е – среди женщин, характеризуется трудностями выявления, гистологической и метаболической гетерогенностью [16, 17]. Исследования у пациентов, одновременно

страдающих РМП в немышечно-инвазивной форме и СД2, чрезвычайно актуальны в связи с высокой частотой рецидивов при НМИ РМП [16]. Необходимым этапом таких исследований является изучение сдвигов в содержании различных компонентов ИСС в крови и ткани опухолей мочевого пузыря. Среди этих факторов, в частности, важную регуляторную роль играют С-пептид проинсулина, являющийся одновременно наиболее информативным маркером диабета [18–20], а также белки семейства IGFBP, связывающие значительную часть инсулиноподобных факторов роста (IGF), обладающих митогенной и антиапоптотической активностью, и в первую очередь, IGFBP-1 [21–23]. Таким образом, вопрос об отличительных особенностях НМИ РМП и его сочетания с СД2 по содержанию IGFBP-1 и С-пептида в крови и ткани опухоли с учетом уровня в крови традиционно используемых маркеров сахарного диабета (инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина) представляет значительный интерес.

Настоящее исследование носит пилотный характер и ориентировано на выявление выраженных особенностей в содержании изученных факторов ИСС, обусловленных НМИ РМП и сочетанием этой патологии с СД2, а также на уточнение направлений дальнейших исследований.

Пациенты и методы

Изучали результаты обследования 31 больного немышечно-инвазивным РМП (уротелиальная карцинома). В основную группу вошли 11 пациентов с коморбидным СД2. 20 больных РМП, но без СД2, было включено в контрольную группу. Для сравнения использовали показатели условно здоровых доноров (11 человек, группа доноров), а также больных СД2 без РМП, объединенных в группу сравнения (10 человек, группа сравнения). Возраст обследованных пациентов и доноров был ограничен диапазоном 47–75 лет. Количество пациентов женского пола в исследован-

ных группах женщин составило 27–50%. Больные СД2, как с РМП, так и без онкологической патологии, использовали различные варианты гипогликемической терапии – человеческий инсулин и его аналоги короткого и длительного действия, бигуаниды, препараты группы сульфонилмочевины, ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа, а также их комбинации. Бигуаниды являлись основными препаратами антидиабетической терапии или входили в схемы комбинированного лечения у 6 из 11 пациентов (54%) основной группы и 6 из 10 (60%) больных СД2 группы сравнения.

При формировании основной и контрольной групп критериями включения являлись следующие: впервые выявленный НМИ РМП; гистологически верифицированный переходно-клеточный (уротелиальный) НМИ РМП (Ta, Tis, T1) или подтвержденный инструментальными неинвазивными или малоинвазивными методами; наличие СД2 (для пациентов основной группы); подписанное информированное согласие на использование персональных данных и биологического материала.

У всех онкоурологических больных при госпитализации, а также у пациентов с СД2 группы сравнения и доноров определяли содержание глюкозы, инсулина и процент гликированного гемоглобина (HbA1c) в венозной крови, взятой натощак. Для определения уровня глюкозы в крови использовали анализатор VITROS 5600 (США) и тест-чипы VITROS Chemistry Products GLU. Содержание инсулина в крови регистрировали с помощью иммунохимического электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e 411 (Япония). Определение процента HbA1c проводилось с помощью набора реагентов Tina-quant Hemoglobin A1c Gen.3 на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (Швейцария).

Одновременно в сыворотке венозной крови, взятой натощак и однократно на этапе госпитализации, определяли уровень IGFBP-1 и С-пептида. Эти же показатели оценивали в гомогенатах ткани опухоли, полученной при трансуретральной резекции. С помощью методов ИФА измеряли содержание С-пептида (Monobind, США) и IGFBP-1 (RaD Systems, США). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 12 (StatSoft, TIBCO Software Inc.). Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений. Статистически значимыми при сравнении четырех групп, предусматривающих 6 апостериорных сравнений, считали различия при $p \leq 0,008$ [24]. Вариабельность исследованных показателей в каждой группе оценивали с помощью коэффициента вариации (cv). Наличие статистической связи между уровнем С-пептида и инсулина в крови определяли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена с оценкой тесноты связи по шкале Чеддока. В табли-

цах представлены средние значения исследованных показателей с ошибкой среднего, медиана, размах вариаций и коэффициент вариации – $M \pm m$; Me [$x_{\min}$; $x_{\max}$]; cv%. Использование размаха вариаций вместо квартилей Q_{25} и Q_{75} вполне допустимо в тех случаях, когда представляет интерес вопрос о межгрупповом сравнении минимальных и максимальных значений показателя, а также о степени совпадения диапазонов значений показателей разных групп [25].

При проведении исследования соблюдали принципы биомедицинской этики, отраженные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех исследованных больных и доноров было предварительно получено информированное согласие. Представленное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол №26 от 8.09.2022.

Результаты

В таблице 1 представлены сведения о содержании IGFBP-1 и маркеров сахарного диабета, включающих С-пептид, в сыворотке крови исследованных больных и доноров. Как видно из таблицы, у пациентов группы сравнения наличие СД2 не приводило к статистически значимому изменению уровня IGFBP-1 по сравнению с отмеченным у доноров. В ряде случаев (36%) в рассматриваемой группе отмечались более высокие показатели, чем максимальный уровень IGFBP-1 у доноров. В крови больных НМИ РМП контрольной группы в 45% случаев содержание IGFBP-1 превышало максимальный показатель в группе сравнения, и в 60% случаев – максимальный показатель в группе доноров. В целом в контрольной группе наблюдалось увеличение среднего значения и медианы рассматриваемого показателя более чем в 2,5 раза по сравнению с аналогичными статистическими характеристиками у доноров и пациентов группы сравнения. В то же время значения p с учетом поправки Бонферрони в данном случае позволяют говорить о повышении уровня IGFBP-1 в крови только как о тенденции. Обращала на себя внимание высокая вариабельность уровня IGFBP-1 в сыворотке крови во всех трех рассмотренных группах (cv 53–87%). При этом максимальная вариабельность данного показателя (cv 130%) была отмечена в основной группе больных. В основной же группе наблюдался и самый широкий размах вариаций, включавший максимальные и, напротив, минимальные во всех исследованных группах значения уровня IGFBP-1 в сыворотке крови. Это обусловило отсутствие статистически значимых отличий основной группы от остальных групп по содержанию IGFBP-1 в крови.

Результаты определения уровня глюкозы в крови свидетельствовали о нормогликемии в целом в группе доноров и у больных НМИ РМП контрольной группы с низкой вариабельностью показателя (cv 7 и 14%, соответственно). При этом у больных НМИ РМП был

Таблица 1.

Содержание IGFBP-1 и уровень клиничко-лабораторных маркеров сахарного диабета в сыворотке крови, включающих уровень С-пептида

Группы/ показатели	1 Доноры n=11	2 Группа сравнения (СД2) n=10	3 Контрольная группа (НМИ РМП) n=20	4 Основная группа (СД2+РМП) n=11
IGFBP-1 (мг/мл)	2,80±0,47; 2,33 [1,88; 3,98]; cv 53%	3,28±0,95 3,7 [0,89; 8,7] cv 87%	9,80±1,60; 9,44 [1,14; 14,7] cv 71% p ₁ =0,01; p ₂ =0,043	11,36± 4,66; 4,92 [0,78; 48,0] cv 130%
Глюкоза (ммоль/л)	5,3±0,12 5,3 [4,7; 5,9] cv 7%	9,4±0,87 9,8 [5,9; 13,2] cv 28% p ₁ <0,001	4,9±0,15 4,9 [2,9; 6,4] cv 13% p ₂ <0,001	7,2±0,80 7,6 [4,1; 12,2] cv 35% p ₃ =0,016
HbA1c (%)	5,6±0,06 5,6 [5,3; 6,0] cv 3%	8,3±0,73 7,9 [6,2; 11,6] cv 28% p ₁ <0,001	5,6±0,05 5,6 [5,3; 6,1] cv 4% p ₂ <0,001	7,7±0,66 7,0 [5,9; 11,2] cv 27% p ₁ =0,007; p ₃ =0,005
Инсулин (мкЕД/мл)	13,8±3,8 10,3 [6,2; 45] cv 87%	9,4±1,33 8,7 [3,7; 13,7] cv 42%	8,4±0,76 8,1 [4,0; 16,1] cv 40%	12,4±2,60 9,0 [3,7; 26,7] cv 66%
С-пептид (нг/мл)	0,78 ±0,16 0,86 [0,32; 0,97] cv 65%	0,73± 0,14; 0,60 [0,35; 1,06] cv 57%	0,063± 0,017 0,026 [0,015; 0,088] cv 121% p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	0,31 ±0,09 0,17 [0,06; 0,99] cv 96%; p ₁ =0,026; p ₂ =0,034 p ₃ <0,001

Примечание. Уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у доноров – p₁, в группе сравнения – p₂, в контрольной группе – p₃. Критерий Манна – Уитни.

отмечен единственный случай слабой гипергликемии (6,4 нг/мл), и в то же время в 35% случаев содержание глюкозы было ниже минимального показателя у доноров.

У большинства пациентов группы сравнения уровень глюкозы в крови соответствовал слабой и умеренной гипергликемии. Вследствие этого у больных СД2 без НМИ РМП данный показатель был статистически значимо выше, чем у доноров и пациентов контрольной группы. Среднее значение и медиана показателя в группе сравнения в 1,8 раз и выше превышали аналогичные статистические характеристики у доноров и больных НМИ РМП без коморбидного СД2. Аналогичное, но несколько менее выраженное повышение содержания глюкозы было отмечено у пациентов основной группы. Наличие нормогликемии у 36% больных, страдавших НМИ РМП и СД2, с уровнем глюкозы не выше 5,0 ммоль/л, и необходимость учитывать поправку Бонферрони обусловили только тенденцию к повышению данного показателя в целом по группе по сравнению с онкоурологическими пациентами без коморбидного СД2.

Результаты анализа процентного содержания HbA1c в исследованных группах были аналогичны

отмеченному для уровня глюкозы при госпитализации, но с более выраженными отличиями больных СД2 от доноров и онкоурологических больных без коморбидного СД2, чьи показатели характеризовались удивительной стабильностью (cv соответственно 3 и 4%). Процент HbA1c в крови пациентов основной группы и группы сравнения был статистически значимо выше, чем у доноров и больных контрольной группы, и характеризовался умеренной вариабельностью (cv до 29%).

Сравнение уровня инсулина в крови исследованных больных и доноров не выявило статистически значимых межгрупповых различий. В подавляющем большинстве случаев у доноров и больных данный показатель не выходил за пределы референсных значений. Были отмечены только единичные случаи гиперинсулинемии в основной группе и у доноров. Данный показатель характеризовался высокой вариабельностью во всех группах, в том числе, и в группе доноров (cv 87%).

В отличие от уровня инсулина, содержание С-пептида в крови онкоурологических больных весьма значительно отличалось от наблюдавшегося

у доноров и пациентов группы сравнения, имевших очень близкие значения этого показателя. Так, среднее значение содержания инсулина в контрольной группе было снижено более чем в 11 раз, а значение медианы – более чем в 23 раза по сравнению с аналогичными статистическими характеристиками у доноров и в группе сравнения. При коморбидном СД2 наблюдалось заметное статистически значимое повышение уровня С-пептида по сравнению с отмеченным только при НМИ РМП. Среднее значение показателя увеличилась в 4,9 раз, а его медиана – в 6,5 раз по сравнению с аналогичными статистическими характеристиками в контрольной группе. При этом сохранялась тенденция к снижению уровня С-пептида в крови пациентов с сочетанной патологией по сравнению с его содержанием в крови доноров и больных СД2 группы сравнения. Вариабельность рассматриваемого показателя у онкоурологических больных обеих групп оказалась еще более высокой, чем вариабельность уровня инсулина, особенно, в контрольной группе (св 121%).

У больных с сочетанной патологией обращали на себя внимание немногочисленные пациенты (n=3), у которых нормогликемия сочеталась с наиболее высоким в группе содержанием С-пептида и инсулина. Как оказалось, все они в качестве препаратов гипогликемической терапии использовали бигуаниды.

Результаты корреляционного анализа между исследованными у доноров и больных показателями разных групп, имеющими функциональные связи, представлены в таблице 2. Как видно из этой таблицы, у доноров была отмечена статистически значимая положительная корреляция с весьма высокой теснотой связи по шкале Чеддока между содержанием С-пептида и инсулина в крови (очень сильная связь). Кроме того, между этими показателями наблюдалась положительная корреляция с заметной теснотой

связи у пациентов группы сравнения с СД2 без онкологической патологии (средняя связь), выраженная на уровне тенденции. У больных НМИ РМП контрольной группы коэффициент Спирмена имел отрицательный знак и низкую абсолютную величину и не достигали минимального уровня статистической значимости. В основной группе коэффициент Спирмена приближался к значению показателя в группе сравнения, но не достигал необходимого уровня статистической значимости.

При анализе содержания С-пептида и глюкозы в крови в основной группе была выявлена отрицательная корреляция с высокой теснотой связи по шкале Чеддока (коэффициент Спирмена –0,845; сильная связь). В остальных группах не было отмечено статистически значимых связей указанных показателей. Абсолютные значения коэффициента Спирмена не превышали 0,300. При этом и у доноров в контрольной группе этот коэффициент был положительным, а в группе сравнения так же, как и в основной группе, имел отрицательное значение.

У пациентов с сочетанной патологией была отмечена положительная корреляция между содержанием С-пептида и белка IGFBP-1, выраженная на уровне тенденции. У доноров и в контрольной группе коэффициент ранговой корреляции также был положительным, а в группе сравнения имел отрицательное значение. При этом ни в одной из указанных трех групп его значения не достигли уровня статистической значимости.

Таким образом, каждая из исследованных групп онкоурологических пациентов отличалась характерными особенностями в содержании С-пептида проинсулина, белка IGFBP-1 и традиционных маркеров сахарного диабета в крови, вариабельности этих показателей, а также в направленности и выраженности статистических связей между ними.

Таблица 2.

Корреляции содержания С-пептида и некоторых других компонентов инсулиновой сигнальной системы в крови доноров и пациентов исследованных групп.
Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена

	1	2	3	4
Группы/ показатели	Доноры n=11	Группа сравнения (СД2) n=10	Контрольная группа (НМИ РМП) n=20	Основная группа (СД2+РМП) n=11
С-пептид – инсулин	+0,933 p <0,001	+0,600 0,1 > p >0,05	-0,231	+0,504
С-пептид – глюкоза	+0,200	-0,300	+0,127	-0,845 p=0,002
С-пептид – IGFBP-1	+0,286	-0,400	+0,285	+0,615 0,1 > p >0,05

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициента Спирмена.

Обсуждение результатов исследования

Согласно современным представлениям, сочетание гипергликемии и гиперинсулинемии рассматривается в качестве метаболических условий, необходимых для инициации и развития злокачественного процесса [23]. При этом считается, что уровень С-пептида в крови более точно отражает секрецию портального инсулина, чем содержание самого инсулина, поскольку последний, в отличие от С-пептида, метаболизируется в печени. Именно определение уровня С-пептида в крови, а не оценку содержания инсулина, используют для диагностики СД и дифференциальной диагностики двух форм этого заболевания [26]. Полученные нами результаты свидетельствовали о практическом совпадении данного показателя у доноров и больных диабетом, не страдавших онкологическими заболеваниями. При этом уровень инсулина в крови доноров и пациентов группы сравнения также не имел статистически значимых различий. Кроме того, в обеих рассматриваемых группах была обнаружена положительная корреляция между содержанием С-пептида и инсулина, наиболее выраженная у доноров; у большинства больных СД2, в отличие от доноров, содержание глюкозы в крови и доля HbA1c указывали на слабую и умеренную гипергликемию. Такое сходство показателей, связанных с С-пептидом и инсулином, при различиях в уровне глюкозы могло быть обусловлено иерархией патогномичных признаков СД2, для которого характерен не столько дефицит продукции инсулина, сколько формирование инсулинорезистентности.

Исходя из установленного диагностического значения уровня С-пептида в крови, резкое снижение этого показателя у больных НМИ РМП контрольной следует рассматривать как признак гипoinsулинемии, причины которой на данном этапе исследования остаются неясными. Несмотря на общеизвестное положение о явлении противоположного характера, гиперинсулинемии, как важном условии развития целого ряда злокачественных опухолей, вопрос о продукции инсулина при онкогенезе недостаточно изучен. В литературе имеются сведения о повышенном содержании С-пептида при онкологических заболеваниях, положительной корреляции уровня С-пептида в крови с риском развития злокачественного процесса и смертностью при опухолях целого ряда локализаций [18, 20, 27]. В то же время в отдельных исследованиях были отмечены случаи разнонаправленного изменения уровня С-пептида в крови при одном и том же варианте онкологического заболевания [28]. Кроме того, при локализации опухоли в мочевом пузыре не наблюдалось заметной связи развития злокачественного процесса с уровнем С-пептида в крови [20].

В связи с вопросом о признаках гипoinsулинемии при НМИ РМП интерес представляют известные сведения о некоторых соотношениях сдвигов в

продукции инсулина и белка IGFBP-1. Как известно, активность системы IGF-связывающих белков в значительной степени регулируется инсулином. В частности, при хронической гиперинсулинемии наблюдаются повышенный уровень циркулирующего инсулиноподобного фактора роста IGF-1 и сниженное содержание связывающего его белка IGFBP-1 [2], а при дефиците инсулина происходит снижение концентрации в крови IGF-1 и повышение уровня IGFBP-1 [29]. Тогда, возвращаясь к полученным результатам, следует отметить, что значительное повышение содержания IGFBP-1 в крови пациентов контрольной групп и части больных основной группы может служить дополнительным аргументом, указывающим на снижение продукции инсулина при НМИ РМП.

В то же время при непосредственном определении уровня инсулина в крови онкоурологических больных обеих групп были получены показатели, не выходящие за пределы диапазона референсных значений. Можно сделать, по крайней мере, два предположения относительно процессов, которые могли бы обусловить такое соотношение содержания С-пептида и инсулина в крови больных НМИ РМП. Во-первых, развитие НМИ РМП могло сопровождаться ингибированием инсулиназы как инсулин-деградирующего фермента, активность которого в цитозоле может изменяться в 40 раз в зависимости от конформации молекулы [30]. Снижение активности фермента должно было привести к торможению деградации инсулина и его накоплению в крови. На такую возможность указывают сведения об инсулиназе как важном физиологическом факторе поддержания уровня инсулина в крови, при снижении активности которой возможно даже развитие гиперинсулинемии [31]. Можно допустить, что биохимические изменения, вызываемые злокачественным ростом, могли негативно повлиять на активность инсулиназы. В частности, была показана возможность инактивации инсулиназы с помощью оксида азота путем белкового S-нитрозилирования [32], процесса, вовлеченного также и в онкогенез [33].

Разворачивая далее цепь вероятных событий, отметим, что в условиях нормогликемии, накопление инсулина в крови, в свою очередь, по механизму отрицательной обратной связи могло вызвать снижение его продукции и, как следствие, уменьшение уровня циркулирующего С-пептида. Таким образом, снижение содержания С-пептида в крови при НМИ РМП могло являться регуляторным феноменом компенсаторного характера.

Второе предположение относительно возможных причин наблюдавшихся соотношений основано на сведениях о существовании регуляторных функций С-пептида, не связанных непосредственно с его участием в биосинтезе инсулина. Эти функции пока остаются мало изученными, однако известно, что С-пептид в наномолярных концентрациях может участвовать в перекрестных реакциях с другими

компонентами ИСС, модифицировать сигнальные механизмы инсулина, в том числе, усиливать его эффекты, активировать важнейшие ферменты, локализованные на мембранах клеток, влиять на восстановительные процессы и состояние целого ряда внутренних органов [19, 34, 35]. Таким образом, сниженный уровень С-пептида в крови больных НМИ РМП мог быть обусловлен повышенным расходом этого фактора в связи с возросшей потребностью организма в реализации его самостоятельных эффектов, а также способностью С-пептида в малых дозах усиливать эффекты инсулина. В этом случае, вследствие функционирования С-пептида как самостоятельного фактора, его содержание в крови могло утратить значение наиболее информативного показателя продукции инсулина.

Таким образом, взаимоотношения между С-пептидом, инсулином, глюкозой и белком IGFBP-1 при НМИ РМП отличались от регуляторных соотношений у доноров и больных СД2 группы сравнения. Это в определенной мере могло отразиться и на результатах корреляционного анализа. У онкоурологических пациентов, не страдавших СД2, не были отмечены статистически значимые корреляции между содержанием С-пептида и уровнем других изученных компонентов ИСС, наблюдавшиеся в других исследованных группах. Отсутствие заметной статистической связи между содержанием С-пептида и инсулина ранее не было отмечено и при злокачественных процессах, которые, в отличие от НМИ РМП, характеризовались гиперинсулинемией [36]. Это также указывает на утрату содержанием С-пептида в крови значения информативного показателя продукции инсулина при развитии злокачественного процесса различной локализации.

У значительного числа больных НМИ РМП с коморбидным СД2 отклонения исследованных показателей от значений у доноров имели сходный характер с наблюдавшимися в контрольной группе, но были заметно менее выраженными. Частота и выраженность признаков слабой и умеренной гипергликемии не отличались от наблюдавшихся в группе сравнения, что позволяло говорить о компенсации и субкомпенсации нарушений углеводного обмена у большинства пациентов основной группы. На данном этапе исследований затруднительно дать корректную биологическую интерпретацию отмеченной в основной группе односторонней синхронизации уровней С-пептида и IGFBP-1, выраженной на уровне тенден-

ции. В то же время другие результаты корреляционного анализа, свидетельствовавшие о восстановлении характерного для доноров знака статистической связи между содержанием С-пептида и инсулина, а также о появлении выраженной обратной зависимости между уровнем С-пептида и глюкозы в крови пациентов с сочетанной патологией, также могли указывать на определенную нормализацию регуляторных связей, нарушенных злокачественным процессом.

Известно о положительных системных и локальных эффектах некоторых антидиабетических средств, а также о противоопухолевом влиянии бигуанидов, имеющем неспецифический характер [37]. Совокупность положительных сдвигов у части онкоурологических больных основной группы, несмотря на серьезную коморбидную патологию, относительно наблюдавшегося в контрольной группе, позволяет предположить связь таких сдвигов с действием антидиабетических средств. При этом высокая вариабельность исследованных показателей у больных НМИ РМП и СД2 могла быть обусловлена различиями в индивидуальной чувствительности к системному влиянию антигипергликемической терапии.

Заключение

У больных НМИ РМП пожилого и зрелого возраста на фоне содержания инсулина в пределах значений референсного диапазона наблюдались характерные признаки гипоинсулинемии – резкое снижение уровня С-пептида проинсулина и повышение содержания IGF-связывающего белка IGFBP-1 в крови по сравнению с показателями в группе условно здоровых людей и пациентов с СД2 без онкологической патологии. У больных НМИ РМП не была выявлена положительная статистическая связь между уровнем С-пептида и содержанием инсулина в крови, отмеченная при отсутствии злокачественного процесса. При наличии коморбидного СД2 указанные изменения исследованных показателей у пациентов с НМИ РМП были выражены в меньшей степени.

Полученные результаты расширяют представления об изменениях в инсулиновой сигнальной системе при НМИ РМП и его сочетании с СД2 и позволяют определить направления актуальных исследований. Вопросы о биологическом значении выявленных признаков гипоинсулинемии при НМИ РМП и влиянии средств антигипергликемической терапии на состояние инсулиновой сигнальной системы при коморбидном СД2 нуждаются в дальнейшем изучении.

Список литературы

1. Исакова С.С., Уразаев О.Н., Бекмухамбетов Е.Ж., Дворацки Г. Современные взгляды на связь сахарного диабета 2 типа и злокачественных новообразований // Вестник КазНМУ. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 218–223.
2. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Шейко Е.А., Морозова М.И., Котиева И.М. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 34–42.

3. Cosmin Stan M., Paul D. Diabetes and Cancer: A Twisted Bond. *Oncol Rev.* // 2024. – Vol. 18 – article 1354549.
4. Cignarelli A., Genchi V.A., Caruso I., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair' // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2018. – Vol. 143. – P. 378–388.
5. Supabphol S., Seubwai W., Wongkham S., Saengboonmee C. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression // *J Mol Med.* – 2021. – Vol. 99, № 9. – P. 1175–1193.
6. Allard J.B., Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 117.
7. Kolb H., Kempf K., Röbling M., Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18. – P. 224.
8. Lero M.W., Shaw L.M. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 527. – P. 111213.
9. Bowers L.W., Rossi E.L., O'Flanagan C.H., deGraffenried L.A., Hursting S.D. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2015. – № 6. – art. 77.
10. Liefers-Visser J.A.L., Meijering R.A.M., Reyners A.K.L., van der Zee A.G.J., de Jong, S. IGF system targeted therapy: Therapeutic opportunities for ovarian cancer // *Cancer Treatment Reviews.* – 2017. – Vol. 60. – P. 90–99.
11. Rentsch C.T., Farmer R.E., Eastwood S.V., Mathur R., Garfield V., Farmaki A.E., Bhaskaran K. Chaturvedi N., Smeeth L. Risk of 16 cancers across the full glycemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank // *BMJ Open Diabetes Research and Care.* – 2020. – № 8. – P. e001600.
12. Кут О.И., Франциянц Е.М., Харатегзов Д.А., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Лазутин Ю.Н., Милакин А.Г., Лейман И.А., Статеиный О.Н. Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших covid-19 различной степени тяжести // *Южно-Российский онкологический журнал.* – 202. – Т. 4, № 1. – С. 23–33.
13. Huang W.L., Huang K.H., Huang C.Y., Pu Y.S., Chang H.C., Chow P.M. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: a retrospective study // *BMC Urol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 117.
14. Ladukas A., Patasius A., Kincius M., Drevinskaite M., Jonusas J., Linkeviciute-Ulinskiene D., Zabulienė L., Smailyte G. Risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective population-based cohort study in Lithuania // *Cancer Causes Control.* – 2024 – Sept. 21.
15. Van den Brandt P.A. Diabetes and the risk of bladder cancer subtypes in men and women: results from the Netherlands Cohort Study // *Eur J Epidemiol.* – 2024. – Vol. 39. – P. 379–391.
16. Клинические рекомендации – Рак мочевого пузыря 2023-2024-2025 (07.12.2023). Утверждены Минздравом РФ. URL: http://disuria.ru/_ld/13/1363_kr23C67MZ.pdf. Дата обращения 15.09.2024.
17. Tang C., Yu M., Ma J., Zhu Y. Metabolic classification of bladder cancer based on multi-omics integrated analysis to predict patient prognosis and treatment response // *J Transl Med.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 205.
18. Hsu C.N., Chang C.H., Lin Y.S., Lin J.W., Caffrey J.L. Association of serum C-peptide concentrations with cancer mortality risk in pre-diabetes or undiagnosed diabetes // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e55625.
19. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Роль С-пептида проинсулина в регуляции инсулиновой сигнальной системы (систематический обзор) // *Сибирский научный медицинский журнал.* – 2021. – Т. 41, № 1 – С. 33–43.
20. Campbell P.T., Newton C.C., Jacobs E.J., McCullough M.L., Wang Y., Rees-Punia E., Guinter M.A., Murphy N., Kosbiol J., Dehal A.N., Roban T., Strickler H., Petrick J., Gunter M., Zhang X., McGlynn K.A., Pollak M., Patel A.V., Gapstur S.M. Prospective associations of hemoglobin A1c and C-peptide with risk of diabetes-related cancers in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort // *Cancer Res Commun.* – 2022. – Vol. 2, № 7. – P. 653–662.
21. Baxter R.C. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights // *Nat Rev Cancer.* – 2014 – Vol. 14, № 5. – P. 329–341.
22. Clemmons D.R. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism // *Trends Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 27, № 6. – P. 375–391.
23. Lin Y.W., Weng X.F., Huang B.L., Guo H.P., Xu Y.W., Peng Y.H. IGFBP-1 in cancer: expression, molecular mechanisms, and potential clinical implications // *Am J Transl Res.* – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 813–832.
24. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // *Экология человека.* – 2008. – № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-treh-i-bolee-nezavisimyh-grupp-kolichestvennyh-dannyh>.
25. Guo C., Lu M., Chen J. An evaluation of time series summary statistics as features for clinical prediction tasks // *BMC Med Inform Decis. Mak.* – 2020. – Vol. 20. – P. 48.
26. Jones A.G., Hattersley A.T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes // *Diabet Med.* – 2013. – Vol. 30, № 7. – P. 803–17.
27. Basnyat A.S., Prabin Gyawali P., Jha A., Risal P., Shrestha B.G. Evaluation of Serum Lipids and C-peptide among Breast Cancer Patients with Chemotherapy // *Annals of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 8–14.
28. Fogar P., Basso D., Panozzo M.P., Del Favero G., Briani G., Fabris C., D'Angeli F., Meggiato T., Ferrara C., Plebani M. C-peptide pattern in patients with pancreatic cancer // *Anticancer Res.* – 1993. – Vol. 13, № 6B. – P. 2577–80.
29. Kim M.S., Lee D.Y. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 20, № 2 – P. 69–73.

30. Hersb L.B. The insulysin (insulin degrading enzyme) enigma // *Cell Mol Life Sci.* – 2006. – Vol. 63, № 21. – P. 2432-4.
31. Hulse R.E., Ralat L.A., Wei-Jen T. Structure, function, and regulation of insulin-degrading enzyme // *Vitam Horm.* – 2009. – Vol. 80 – P. 635–648.
32. Cordes C.M., Bennett R.G., Siford G.L., Hamel F.G. Nitric oxide inhibits insulin-degrading enzyme activity and function through S-nitrosylation // *Biochem Pharmacol.* – 2009. – Vol. 77, № 6. – P. 1064-73.
33. Sharma V., Fernando V., Letson J., Walia Y., Zheng X., Fackelman D., Furuta S. S-Nitrosylation in Tumor Microenvironment // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 9. – art. 4600.
34. Wahren J., Ekberg K., Johansson J., Henriksson M., Pramanik A., Johansson B.-L., Rigle R., Jörnwall H. Role of C-peptide in human physiology // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* – 2000. – Vol. 278, № 5. – E759-E768.
35. Zeng R., Huang S., Liao S. Research Progress of C-Peptide and Its Physiological Function // *International Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – № 11. – P. 207–215.
36. Li M., Song L., Yuan J., Zhang D., Zhang C., Liu Y., Lin Q., Wang H., Su K., Li Y., Ma Z., Liu D., Dong J. Association Between Serum Insulin and C-Peptide Levels and Breast Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol.* – 2020. – № 10. – art.553332.
37. Lawler T., Walts Z.L., Giurini L., Steinwandel M., Lipworth L., Murff H.J., Zheng W., Warren Andersen S. Metformin's role in lowering colorectal cancer risk among individuals with diabetes from the Southern Community Cohort Study // *Cancer Epidemiol.* – 2024. – Vol. 90. – P. 102566.

References

1. [Iskakova S.S., Urazayev O.N., Bekmukhambetov E.Z.H., Dworacki G. Modernity attitude relationship between diabetes mellitus type ii and malignant neoplasms. Newsletter of KazNMU. 2014; 2(3): 218-223. (In Russ)].
2. [Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Sheiko E.A., Morozova M.I., Kotieva I.M. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. Problems of Endocrinology. 2021; 67(5): 34-42. (In Russ.)] Doi: 10.14341/probl12741.
3. Cosmin Stan M., Paul D. Diabetes and Cancer: A Twisted Bond. *Oncol Rev.* 2024; 18: 1354549. Doi: 10.3389/or.2024.1354549.
4. Cignarelli A., Genchi V.A., Caruso I., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 143: 378-388. Doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.002.
5. Supabphol S., Seubwai W., Wongkham S., Saengboonmee C. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *J. Mol. Med.* 2021; 99(9): 1175-1193. Doi: 10.1007/s00109-021-02096-w.
6. Allard J.B., Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 117. Doi: 10.3389/fendo.2018.00117.
7. Kolb H., Kempf K., Röbling M., Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med.* 2020; 18: 224. Doi: 10.1186/s12916-020-01688-6.
8. Lero M.W., Shaw L.M. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2021; 527: 111213. Doi: 10.1016/j.mce.2021.111213.
9. Bowers L.W., Rossi E.L., O'Flanagan C.H., deGraffenried L.A., Hursting S.D. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015; 6: 77. Doi: 10.3389/fendo.2015.00077.
10. Liefers-Visser J.A.L., Meijering R.A.M., Reyners A.K.L., van der Zee A.G.J., de Jong, S. IGF system targeted therapy: Therapeutic opportunities for ovarian cancer. *Cancer Treatment Reviews.* 2017; 60: 90-99. Doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.012.
11. Rentsch C.T., Farmer R.E., Eastwood S.V., Mathur R., Garfield V., Farmaki A.E., Bhaskaran K. Chaturvedi N., Smeeth L. Risk of 16 cancers across the full glycemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2020; 8: e001600. Doi: 10.1136/bmjdr-2020-001600Yt.
12. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshny O.N. Indices of insulin-like growth factors family in the lung tissue of patients with non-small cell lung cancer after covid-19 of various severity. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 23-33. (In Russ.)]. Doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-3.
13. 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, 117. Doi: 10.1186/s12894-020-00684-5.
14. Ladukas A., Patasius A., Kincius M., Drevinskaite M., Jonusas J., Linkeviciute-Ulinskiene D., Zabuliene L., Smailyte G. Risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective population-based cohort study in Lithuania. *Cancer Causes Control.* 2024. Doi: 10.1007/s10552-024-01911-2.
15. Van den Brandt P.A. Diabetes and the risk of bladder cancer subtypes in men and women: results from the Netherlands Cohort Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2024; 39: 379–391. Doi: 10.1007/s10654-024-01100-0.
16. [Clinical guidelines – Bladder cancer 2023-2024-2025 (07.12.2023). Approved by the Russian Ministry of Healthcare. (In Russ)]. Available at: http://disuria.ru/_ld/13/1363_kr23C67MZ.pdf. Accessed at: 15.09.2024.

17. Tang C., Yu M., Ma J., Zhu Y. Metabolic classification of bladder cancer based on multi-omics integrated analysis to predict patient prognosis and treatment response. *J. Transl Med.* 2021; 13; 19(1): 205. Doi: 10.1186/s12967-021-02865-8.
18. Hsu C.N., Chang C.H., Lin Y.S., Lin J.W., Caffrey J.L. Association of serum C-peptide concentrations with cancer mortality risk in pre-diabetes or undiagnosed diabetes. *PLoS One.* 2013; 8(2): e55625. Doi: 10.1371/journal.pone.0055625.
19. [Poteryaeva O.N., Usynin I.F. The role of C-peptide in regulation of the insulin signaling system (systematic review) *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41(1): 33-43. (In Russ.). Doi: 10.18699/SSMJ20210103.
20. Campbell P.T., Newton C.C., Jacobs E.J., McCullough M.L., Wang Y., Rees-Punia E., Guinter M.A., Murphy N., Koshiol J., Dehal A.N., Roban T., Strickler H., Petrick J., Gunter M., Zhang X., McGlynn K.A., Pollak M., Patel A.V., Gapstur S.M. Prospective associations of hemoglobin A1c and C-peptide with risk of diabetes-related cancers in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Res Commun.* 2022; 2(7): 653-662. Doi: 10.1158/2767-9764.crc-22-0082.
21. Baxter R.C. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14(5): 329-341. Doi: 10.1038/nrc3720.
22. Clemmons D.R. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2016; 27(6): 375-391. Doi: 10.1016/j.tem.2016.03.019.
23. Lin Y.W., Weng X.F., Huang B.L., Guo H.P., Xu Y.W., Peng Y.H. IGFBP-1 in cancer: expression, molecular mechanisms, and potential clinical implications. *Am J Transl Res.* 2021; 13(3): 813-832.
24. [Grjibovsky A.M. Analysis of three and more independent groups of quantitative data // *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. – 2008 – 3. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-treh-i-bolee-nezavisimyyh-grupp-kolichestvennyh-dannyh>.
25. Guo C., Lu M., Chen J. An evaluation of time series summary statistics as features for clinical prediction tasks. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020; 48. Doi: 10.1186/s12911-020-1063-x.
26. Jones A.G., Hattersley A.T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30(7): 803-17. Doi: 10.1111/dme.12159.
27. Basnyat A.S., Prabhin Gyawali P., Jha A., Risal P., Shrestha B.G. Evaluation of Serum Lipids and C-peptide among Breast Cancer Patients with Chemotherapy. *Annals of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2017; 2(2): 8-14. h Doi: 10.3126/acclm.v2i2.15589.
28. Fogar P., Basso D., Panozzo M.P., Del Favero G., Briani G., Fabris C., D'Angeli F., Meggiato T., Ferrara C., Plebani M. C-peptide pattern in patients with pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 1993; 13(6B): 2577-80.
29. Kim M.S., Lee D.Y. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 20(2): 69-73. Doi: 10.6065/apem.2015.20.2.69ю
30. Hulse R.E., Ralat L.A., Wei-Jen T. Structure, function, and regulation of insulin-degrading enzyme. *Vitam Horm.* 2009; 80: 635-648. Doi: 10.1016/S0083-6729(08)00622-5.
31. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nature Reviews Cancer.* 2017; 17(10): 577-593. Doi: 10.1038/nrc.2017.77.
32. Bai J.P., Hong H.J., Rothenberger D.A., Wong W.D., Buls J.G. The presence of insulin-degrading enzyme in human ileal and colonic mucosal cells. *J Pharm Pharmacol.* 1996; 48(11): 1180-4. Doi: 10.1111/j.2042-7158.1996.tb03917.x.
33. Sharma V., Fernando V., Letson J., Walia Y., Zheng X., Fackelman D., Furuta S. S-Nitrosylation in Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): art. 4600. Doi: 10.3390/ijms22094600.
34. Wahren J., Ekberg K., Johansson J., Henriksson M., Pramanik A., Johansson B.-L., Rigle R., Jörnwall H. Role of C-peptide in human physiology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2000; 278(5): E759-E768. Doi: 10.1152/ajpendo.2000.278.5.E759.
35. Zeng R., Huang S., Liao S. Research Progress of C-Peptide and Its Physiological Function. *International Journal of Clinical Medicine.* 2020; 11: 207-215. Doi: 10.4236/ijcm.2020.115021.
36. Li M., Song L., Yuan J., Zhang D., Zhang C., Liu Y., Lin Q., Wang H., Su K., Li Y., Ma Z., Liu D., Dong J. Association Between Serum Insulin and C-Peptide Levels and Breast Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: art. 553332. Doi: 10.3389/fonc.2020.553332.
37. Lawler T., Walts Z.L., Giurini L., Steinwandel M., Lipworth L., Murff H.J., Zheng W., Warren Andersen S. Metformin's role in lowering colorectal cancer risk among individuals with diabetes from the Southern Community Cohort Study. *Cancer Epidemiol.* 2024; 90: 102566. Doi: 10.1016/j.canep.2024.102566.