

*Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов***ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОНСТИТУТИВНОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К МЕТФОРМИНУ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ И НЕ СТРАДАЮЩИХ ДИАБЕТОМ**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Антидиабетический бигуанид метформин привлекает к себе внимание с точки зрения возможности его использования в предупреждении и терапии онкологических заболеваний. Накапливающиеся сведения указывают на избирательность действия этого препарата, однако, фармакогенетические подходы к оценке этой проблемы у онкологических больных ранее не применялись. Обследовано свыше 150 постменопаузальных женщин, подразделенных на четыре группы: с сочетанием нелеченной злокачественной опухоли и сахарного диабета 2 типа (СД2), с онкологическим заболеванием без диабета, с СД2 без онкологического заболевания и здоровые без онкопатологии и диабета. Изучено носительство генетических полиморфизмов двух типов: а) «стандартных» (С), названных так поскольку в отношении них уже имелись сведения о связи, преимущественно, с метаболическим ответом на метформин, и б) «ассоциированных» (А), применительно к которым связь с потенциальной реакцией на метформин может быть заподозрена. В случае С-полиморфизмов склонность к возможному ответу на метформин у онкологических больных без диабета наилучшим образом характеризовало носительство вариантов гена серин/треониновой киназы STK11. Исследование в этой же группе полиморфизмов транспортера органических катионов OCT1_rs622342 и OCT1_R61C обнаружило результаты, сигнализирующие о противоположной направленности эффекта метформина при использовании этих маркеров. При оценке А-полиморфизмов выявлена тенденция к более частому носительству варианта GC гена рецепторов окисленных липопротеинов OLR1_G501C у больных СД2 (с онкопатологией и без нее), носящих «метформин-позитивный» вариант OCT1_R61C. Носители потенциально «метформин-позитивных» полиморфных вариантов OCT1_R61C и OCT1_rs622342 характеризовались более

выраженной инсулинорезистентностью, в то время как аналогичного характера подгруппа носителей полиморфизмов генов STK11 и C11orf65 — умеренно сниженной эстрадиолемией. Пришли к выводу о том, что больные диабетом, страдающие и не страдающие онкологическим заболеванием, по генетическим критериям потенциальной чувствительности к метформину отличаются между собой меньше, чем от онкологических больных без диабета. Предиктивная эффективность С-критериев, не исключено, может быть повышена путем их сочетания с оценкой А-полиморфизмов и некоторых гормонально-метаболических параметров.

Ключевые слова: рак, диабет, метформин, чувствительность

Тот факт, что частота распространения диабета и нередко сопутствующего ему ожирения неуклонно приобретает характер эпидемии [4, 12, 17], вызывает у многих экспертов беспокойство по поводу возможного воздействия этих процессов на количественную и качественную характеристику структуры онкологической заболеваемости. На практике, при более тщательном рассмотрении связь сахарного диабета с онкопатологией существенно варьирует в зависимости от типа диабета, вида новообразования, пола больных и ряда других факторов. Среди последних немаловажную роль играет учет того, какого рода антидиабетические препараты использовались в терапии диабета [2, 10, 12, 24]. В лечении, прежде всего, сахарного диабета 2 типа (СД2) видное место занимают бигуаниды, в настоящее время представленные метформином. Роль последнего как модификатора общей и онкологической заболеваемости и смертности пока окончательно не выяснена [6, 8], что может быть обусловлено избирательностью его действия по отношению и к отдельным индивидуумам, и к вовлекаемым метаболическим и иным процессам, и к тканям-мишеням [2, 24, 25].

Индивидуальные (от человека к человеку) особенности терапевтического действия метформина достаточно хорошо известны, что подтверждается, в частности, давно сложившимся мнением о большей эффективности этого препарата как средства лечения СД2 у людей с избыточной массой тела [20], хотя иногда приводятся примеры и обратного характера [22]. С другой стороны, по отношению к возможной вариабельности действия метформина в последние годы все чаще говорится о значении его концентрации в крови и скорости/интенсивности утилизации в тканях, существенное влияние на что могут оказывать характерологические свойства генома, являющиеся предметом фармакогенетики [2, 7, 8, 25].

Следует отметить, что исследования, где фармакогенетический подход к оценке вариабельности в действии метформина использовался в условиях клиники, до настоящего времени выполнялись относительно нечасто (а применительно к онкологическим больным, по сути, не использовались) и концентрировались, по большей части, вокруг полиморфизмов транспортера 1 органических катионов (organic cation transporter 1, или OCT1) [7, 15, 27]. Данный белок экспрессируется в некоторых тканях (особенно интенсивно — в печени), а метформин принадлежит к числу его субстратов и, соответственно, «взаимодействием» OCT1 и метформина в существенной степени определяется и фармакокинетика препарата.

После того, как было показано, что у мышей, лишенных гена OCT1 (нокаутных по этому гену), снижен захват метформина в печени, была высказана идея о наличии связи между носительством отдельных полиморфизмов OCT1 и непостоянством ответа на метформин, что, в целом, было подтверждено несколькими исследованиями [7, 9, 15, 27, 29]. Помимо этого, стали высказываться и все чаще высказываются мнения о том, что «фармакогенетическая зависимость» эффекта метформина вряд ли определяется лишь только особенностями гена OCT1, и подход к решению этой проблемы должен носить мультигенный характер [9, 25]. Ограничиваясь лишь наиболее важными примерами, можно указать на то, что, действительно, кроме гена OCT1, связь с метаболическим ответом на метформин выявлена при диабете, в частности, у носителей полиморфных вариантов гена C11orf65 (rs11212617), локализующегося недалеко от гена атаксии-телеангиэктазии ATM [13], а также у больных поликистозом яичников при анализе полиморфизмов гена STK11 [19], кодирующего онкосупрессорный белок LKB1. При выпадении функции последнего недостаточно активируется аденозинмонофосфаткиназа

(AMPK) — фермент, регулирующий клеточную энергетику как нормальных, так и трансформированных клеток [16]. В свою очередь, дефицит связи LKB1-AMPK нередко удается скорректировать назначением активаторов AMPK, включая метформин [8, 16, 24], чем определяется и значимость оценки полиморфизмов гена STK11 [19].

В дополнение мы предположили, что возможно существование полиморфизмов, которые могут сочетаться/быть ассоциированы (А-полиморфизмы) с носительством более известных и только что перечисленных (условно «стандартных», С) генетических маркеров ответа на метформин. С учетом вышесказанного и недостатка соответствующей информации основная задача настоящего исследования сводилась к тому, чтобы впервые у онкологических больных, страдающих и не страдающих диабетом, сравнить частоту носительства полиморфизмов С-генов, указывающих на потенциальную возможность позитивного или ослабленного эффекта метформина [7, 13, 19, 29]. Интерес к онкологическим больным, не страдающим диабетом, связан с тем, что уже достаточно давно [1, 3, 11] и нередко в последнее время говорится о необходимости оценки оправданности использования бигуанидов и у такой группы пациентов [4, 14, 25]. Кроме того, оценивалось, сочетаются ли и как предполагаемые генетические А-маркеры (сопряженные с риском развития нарушенной толерантности к глюкозе, метаболического синдрома, некоторых злокачественных новообразований [5, 18, 28]) с упомянутыми С-маркерами, а также имеются ли какие-либо особенности гормонально-метаболического статуса у женщин с различным индивидуальным ответом на метформин по данным выполнявшегося генетического анализа.

Материалы и методы

Группа обследованных включала в себя 156 женщин в возрасте от 43 до 88 лет с длительностью менопаузы не менее одного года. Привлеченный контингент состоял из больных с сочетанием СД2 и недавно выявленного злокачественного новообразования — главным образом, рака толстой кишки, молочной железы или эндометрия ($n=64$, ср. возраст $62,5 \pm 1,1$ года), 23 больных с онкологическим заболеванием без признаков СД2 (ср. возраст $59,7 \pm 2,0$), больных СД2 без онкологических заболеваний ($n=32$, ср. возраст $62,0 \pm 1,5$) и 37 здоровых женщин (ср. возраст $57,1 \pm 1,1$ гг.). В объединенной группе больных диабетом ($n=96$) в 65 случаях СД2 был выявлен впервые, а 31 наблюдение составили больные СД2, получавшие тот или иной вариант антидиабетической терапии (24 — с сочетанием диабета и онкологического заболевания и 7, страдавшие только диабетом). В той же объединенной группе больных СД2 у 35 женщин имелись кровные родственники, страдавшие диабетом. Никто из онкологических больных никакой специфической противоопухолевой терапии до момента обследования не получал.

В ходе исследования анализу подвергнуты, прежде всего, полиморфизмы «стандартных» (С) генов, в отношении которых имелись сведения о связях с ответом на метформин (см. текст выше). К этой группе отнесены полиморфные варианты генов транспортера 1 органических катионов OCT1 (R61C_rs12208357 и интронный вариант A>C_rs622342), серин-треониновой киназы B1, т. е. STK11/LKB1, и гена C11orf65 (rs11212617), локализирующего, о чем уже говорилось во «Введении», в том же локусе, что и ген ATM. Помимо этих четырех полиморфизмов, исследовано такое же количество полиморфизмов генов, условно обозначенных как «ассоциированные» (А). В эту группу вошли полиморфизмы сопряженного с процессом репарации ДНК гена 8-оксигуанин-ДНК-гликозилазы, OGG1Ser326Cys (rs1052134), гена рецепторов окисленных липопротеинов низкой плотности, OLR1_G501C (rs1053646), гена рецепторов лептина, LEPR_Gln223Arg (rs1137101) и гена половые гормоны связывающего глобулина, ПГСГ_T>C (rs6257). ДНК выделялась соль-хлороформным методом из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование образцов проводилось при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе «iQ iCycler» («Bio-Rad») с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I. В состав реакционной смеси входили: 1 ед. акт. «hot-start» Taq-полимеразы «Thermomaster», однократный ПЦР буфер, 50 нг ДНК, 1,5–3,0 mM MgCl₂, по 200 мкМ каждого из дезоксинуклеотидтрифосфатов (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 100 нМ каждого праймера, 0,2 мкл 20-кратного раствора SYBR-Green I. Реакция начиналась с фазы активации Taq-полимеразы (95°C, 7 мин.). Последующие 45 циклов ПЦР состояли из фаз денатурации (95°C, 30 сек.), отжига (60°C–66°C, 60 сек.) и элонгации (72°C, 60 сек.).

Помимо генетического анализа, у 65 больных СД2 (из них 40 с недавно выявленным онкологическим заболеванием и 25 — без онкопатологии) до начала какой-либо антидиабетической терапии и после 10–12-часового ночного голодания определяли уровень гликемии и гликилированного гемоглобина, производили оценку липидемии, инсулинемии и эстрадиолемии и рассчитывали индекс инсулинорезистентности [21].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ SigmaPlot for Windows и Statistica 8.0, сравнивая распределение генотипов между группами с помощью χ^2 -критерия Пирсона (χ^2 с одной степенью свободы). Сопоставление гормонально-метаболических показателей в отдельных группах ($M \pm m$) осуществлялось на основе t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0.05.

Результаты и обсуждение

Частота обнаружения полиморфных вариантов генов, сопряженных с потенциальным ответом на метформин и обозначенных как «стандартные» (С), представлена в табл. 1. У больных СД2, страдающих или не страдающих злокачественными новообразованиями, различий в носительстве вариантов этих генов найдено не было. В то же время, по носительству полиморфизма OCT1_R61C обе подгруппы больных диабетом от онкологических больных без диабета отличались весьма заметно. При этом, тенденция к более частому по сравнению со здоровыми женщинами носительству «метформин-позитивного» варианта C11orf65 была отмечена только у больных СД2 без онкопатологии (χ^2 2,18). Потенциальную склонность к ответу на метформин у онкологических больных без диабета наилучшим образом характеризовало носительство вариантов генов STK11 и OCT1_rs622342 (табл. 1).

Выяснилось также, что у больных семейным СД2 по сравнению с онкологическими больными без диабета и здоровыми женщинами в качестве маркера потенциального снижения чувствительности к метформину можно рассматривать редкое носительство генотипа GG STK11 (5,7±4,0% против 21,7±4,2% и 18,9±6,4%; χ^2 , соответственно, 2,89 и 3,36; p 0.09 и 0.07).

При анализе полиморфизмов, обозначенных нами как «ассоциированные» (А), достоверные различия были выявлены только при сравнении данных у онкологических больных, страдающих СД2, с одной стороны, и онкологических больных без диабета, с другой (табл. 2). Так, в первой из этих групп по сравнению со второй носительство варианта AG гена рецепторов лептина было заметно более редким (χ^2 6,74; p 0.01), а носительство генотипа TC гена половые гормоны связывающего глобулина, ПГСГ (rs6257) — более частым (χ^2 4,53; p 0.03).

Таблица 1

Частота (в %) обнаружения у обследуемых женщин «стандартных» (С) генотипов, указывающих на потенциальную направленность ответа на метформин

Группы женщин	OCT1 R61C (CT+TT) ¹	OCT1 rs622342 (CC) ¹	STK11 (GG) ²	C11orf65 near ATM (CC) ²
ОБ, страдающие СД2 (64)	12,5±4,1 ³	14,1±4,2	14,1±4,2	20,3±5,0
Больные СД2 без онкопатологии (32)	9,4±5,1 ³	15,6±6,4	12,5±5,9	31,3±8,1
Объединенная группа больных СД2 (96)	11,5±3,2 ³	14,6±3,4	13,5±3,5	24,0±4,3
ОБ, не страдающие СД2 (23)	34,8±9,9	4,3±3,9	21,7±4,2	21,7±4,2
Здоровые (37)	18,9±6,3	16,2±6,0	18,9±6,4	16,2±6,0

Примечания: ОБ — онкологические больные; СД2 — сахарный диабет 2 типа или нарушенная толерантность к глюкозе; в скобках — число наблюдений

¹ Генотипы — маркеры потенциально ослабленного ответа на метформин;

² Генотипы — маркеры потенциального позитивного ответа на метформин;

³ Отличие от группы онкологических больных, не страдающих диабетом, достоверно (χ^2 5,40–7,52; p < 0.01–0.02); дополнительные сведения — в тексте

Таблица 2

Частота выявления (%) «ассоциированных» полиморфных генотипов у женщин-онкологических больных, страдающих и не страдающих диабетом

Группы женщин	OGG1 Ser326Cys rs1052134 (CG+GG)	OLR1 G501C rs11053646 (GC)	LEPR Gln223Arg rs1137101 (AG)	ПГСГ, T>C rs6257 (TC)
ОБ, страдающие СД2 (64)	12,5±4,13	14,1±4,2	14,1±4,2	20,3±5,0
Больные СД2 без онкопатологии (32)	46,9±8,8	21,9±7,2	59,4±8,7	12,5±5,9
Объединенная группа больных СД2 (96)	36,5±4,8	18,7±4,0	51,0±5,11	15,6±3,72
ОБ, не страдающие СД2 (23)	39,1±10,1	21,7±8,4	78,3±8,4	0
Здоровые (37)	29,7±7,5	24,3±7,0	43,2±8,11	27,0±7,22

Примечания: расшифровку сокращений см. в тексте; ПГСГ — половые гормоны связывающий глобулин

^{1,2)} Отличие от группы онкологических больных достоверно (р, соответственно, 0,05 и 0,01)

Таблица 3

Распределение (в %) «ассоциированных» (А) генотипов в группах постменопаузальных женщин — носительниц «стандартных» генетических маркеров ответа на метформин

А-гено- типы	Группы больных	Варианты «стандартных» генотипов, ассоциированные с потенциально позитивным (+) или негативным (–) ответом на метформин					
		OCT1 R61C (+) CC	OCT1 R61C (–) CT+TT	OCT rs622342 (+) AC+AA	OCT rs622342 (–) CC	C11Orf65 (+) CC	C11Orf65 (–) AA
OGG1 Ser326Cys (CG+GG)	ОП+СД2 (64)	31,6±6,2 (56)	25,0±11,3 (8)	30,3±6,1 (55)	33,3±15,7 (9)	8,3±7,5 (12) ³	36,5±6,9 (52)
	СД2, все (96)	38,4±5,2 (85)	18,2±11,5 (11)	32,5±5,2 (82)	57,1±13,2 (14)	30,4±8,6 (22)	37,8±5,5 (74)
OLR1 G501C (GC)	ОП+СД2 (64)	19,3±5,2 (56) ¹	0 (8)	17,9±5,1 (55)	11,1±10,2 (9)	23,1±11,5 (12)	15,4±4,8 (52)
	СД2, все (96)	20,9±4,3(85) ¹	0 (11)	20,5±4,3 (82)	7,1±6,8 (14)	26,0±9,2 (22)	16,2±4,2 (74)
LEPR Gln223Arg (AG)	ОП+СД2 (64)	42,1±6,5 (56)	75,0±15,2 (8)	50,9±6,8 (55)	22,2±13,8 (9)	33,3±13,6 (12)	50,0±6,9 (52)
	СД2, все (96)	46,5±5,4 (85) ¹	81,8±11,5 (11)	51,8±5,4 (82)	42,8±13,2 (14)	39,1±10,2 (22)	54,1±5,9 (74)
ПГСГ, rs6257 (TC)	ОП+СД2 (64)	16,0±4,8 (56)	25,0±15,2 (8)	20,0±5,4 (55)	0 (9)	25,0±12,5 (12)	15,4±4,8 (52)
	СД2, все (96)	15,3±3,9 (85)	18,2±11,5 (11)	18,3±4,1 (82) ²	0 (14)	18,2±8,1 (22)	14,9±4,1 (74)

Примечания: ОП — онкопатология (нелеченные больные с недавно выявленным злокачественным новообразованием, преимущественно, раком молочной железы, эндометрия, толстой кишки); СД2 — сахарный диабет 2 типа; СД2, все — объединенная группа больных диабетом, имеющих или не имеющих онкологическое заболевание; ПГСГ — половые гормоны связывающий глобулин; в скобках — число наблюдений

Дополнительная информация о степени выраженности различий в случаях, маркированных надстрочными знаками ^{1, 2, 3}, представлена в тексте раздела «Результаты и обсуждение».

Оценка А-полиморфизмов в подгруппах женщин-носительниц «стандартных» генотипов, характеризующихся потенциально различающимся ответом на метформин, обнаружила тенденцию к более частому носительству варианта GC гена рецепторов окисленных липопротеинов OLR1 G501C в группе диабетиков-онкологических больных (χ^2 2,59; p 0,11) и объединенной группе больных СД2 (χ^2 2,87; p 0,09), носящих «метформин-позитивный» вариант OCT1_R61C по сравнению с «метформин-негативным» вариантом того же гена (табл. 3). Похожее заключение может быть сделано в отношении варианта TC гена ПГСГ rs6257 применительно к его комбинации с генотипами OCT1 rs622342 (χ^2 2,17 и 3,04; p 0,14 и 0,08). С другой стороны, в объединенной группе больных диабетом генотип AG рецепторов лептина LEPR_Gln223Arg в «метформин-позитивной» подгруппе носителей полиморфизма OCT1_R61C встречался достоверно реже, чем в «метформин-негативной» (χ^2 4,71),

что у больных с комбинацией «диабет+рак» было выражено в несколько меньшей степени, χ^2 2,90 (табл. 3).

В случае носительства потенциально «метформин-позитивных» вариантов полиморфизма OCT1_R61C или OCT1 rs622342 у больных с только что выявленным СД2 как с онкологическим заболеванием, так и без него, обнаружилось достоверное увеличение индекса инсулинорезистентности по сравнению с носителями «метформин-негативных» генотипов (соответственно, $5,18 \pm 0,74$ усл. ед. vs $3,23 \pm 0,27$ усл. ед., p 0,04 при сочетании онкопатологии и СД2 и $5,29 \pm 0,77$ vs $3,31 \pm 0,66$, p 0,05 при заболевании только СД2). Другой обнаруженной особенностью оказалась умеренная тенденция к снижению уровня эстрадиолемии, которая была присуща носителям «метформин-позитивных» вариантов второй изученной пары С-генов, а именно STK11 ($63,7 \pm 14,2$ пМ/л против $118,6 \pm 50,9$ пМ/л у «метформин-негатив-

ной» подгруппы) и C11orf65 (соответственно, $51,0 \pm 13,3$ пМ/л и $94,5 \pm 27,4$ пМ/л).

Обсуждая полученные результаты, следует еще раз напомнить, что интерес к метформину как к средству лечения сахарного диабета отмечается на протяжении многих лет, что дополнительно подогревается сведениями о его возможном противоопухолевом действии, причем, не только у людей, страдающих СД2 [1, 6, 11, 14, 24, 25]. Постепенное признание вариативности и, не исключено, селективности эффектов этого препарата [1, 8, 24, 25] заставляет искать индивидуальные маркеры, способные предсказать степень потенциальной чувствительности или, напротив, резистентности к данному средству. В этом плане привлекательным (как и в иных случаях т.н. персонализированной медицины) выглядит изучение фармакогенетики бигуанида, которое, пока приобрело лишь относительно умеренный размах [7, 9, 13, 15, 19, 27], а у онкологических больных, страдающих или не страдающих диабетом, ранее не проводилось. Между тем, носительство однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), сопряженных с метаболизмом метформина или другими его свойствами, может рассматриваться как маркер и реального (что нуждается в дополнительном анализе [9, 27, 29]), и потенциального (как в настоящей работе) ответа на этот лекарственный препарат.

На основании анализа полученных результатов, выяснилось, что больные диабетом, как имеющие, так и не имеющие злокачественных новообразований, по генетическим критериям потенциальной чувствительности к метформину отличаются между собой, в целом, меньше, чем от онкологических больных без диабета. Причины этого пока не совсем понятны и, соответственно, сам данный аспект проблемы заслуживает дополнительного изучения. Оказалось также, что отдельные полиморфизмы, характеризующие, по данным литературы [7, 13, 19, 27], возможность ответа на метформин и отнесенные нами к числу «стандартных» (С), при сравнении их в одном исследовании могут выявляться в одних и тех же группах женщин с различной частотой (см., например, в табл. 1 частоту обнаружения вариантов OGT1_R61C и OGT1_rs622342, казалось бы, родственных друг другу). Не исключено в связи с этим, что для предсказания ответа на метформин в зависимости от обследуемого контингента, включая онкологических больных, окажется необходимым использовать не одинаковые, а различные фармакогенетические маркеры. Соответственно, не стоит сбрасывать со счетов ту пользу, которую в данном отношении может принести использование «стандартных» и «ассоциированных» генетических маркеров в их сочетанном варианте,

о чем свидетельствуют и результаты настоящей работы (табл. 3).

Более выраженная инсулинорезистентность у носителей «метформин-позитивных» полиморфных вариантов генов OGT1_R61C и OGT1_rs622342, выявившаяся в проведенном исследовании, представляется логичной и, отчасти, обсуждалась ранее применительно к неонкологическим больным [7]. В то же время, отсутствие такой особенности у носителей аналогичных «по функции» вариантов генов STK11 и C11orf65 и, в то же время, обнаружение у них склонности к гипоестрогемии, помимо иных вероятных объяснений, напоминает о способности метформина не только к антидиабетическому, но и к другим эффектам, в частности, к влиянию в определенных условиях на эстрогенсинтетазную (ароматазную) активность [26]. Такое заключение отчасти поддерживается и тем, что у страдающих диабетом онкологических больных, равно как и в объединенной группе больных СД2, с носительством некоторых потенциально «метформин-позитивных» стандартных генотипов могут комбинироваться определенные полиморфные варианты гена половых гормонов связывающего глобулина (табл. 3), вовлеченные в модификацию как уровня свободного эстрадиола в крови, так и риска развития диабета [18]. Эти наблюдения, как представляется, находятся в ряду мотивов, оправдывающих сравнительный анализ фармакогенетических маркеров чувствительности к метформину одновременно с позиций не только его антиметаболического, но и эстрогенмодулирующего и антибластомогенного действия, чему ранее внимания практически не уделялось.

Несмотря на относительно небольшое число пробандов в некоторых подгруппах, представленные результаты представляются важными, заслуживающими внимания и стимулирующими дальнейшую работу в этом направлении у онкологических и неонкологических больных, включая оценку не только потенциальных, но и реальных эффектов метформина в сопоставлении с результатами параллельно проводимого фармакогенетического анализа.

Благодарность: Работа частично поддержана РФФИ (грант № 12-04-00084) и грантом Министерства образования и науки РФ (грант № 14.512.11.0041).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Бигуаниды: экспансия в практическую онкологию (прошлое и настоящее). СПб: Эскулап. 2010. — С. 143.
2. Берштейн Л.М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски // Сахарный диабет. — 2012. — N 4. — С. 81–88.

3. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. и др. О коррекции эндокринно-обменных нарушений у онкологических больных. Эффект бигуанидов (фенформина и адебита), мисклерона и дифенина // *Вопр. онкол.* — 1975. — Т. 21 (11). — С. 33-39.
4. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // *Сахарный диабет.* — 2011. — N 1. — С. 15-18.
5. Улыбина Ю.М., Имянитов Е.Н., Васильев Д.А., Берштейн Л.М. Полиморфные маркеры генов, определяющих нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность, у онкологических больных // *Мол. биол.* — 2008. — Т. 42 (6). — С. 947-956.
6. Anisimov V.N. Metformin for aging and cancer prevention // *Aging (Albany NY).* — 2010. — Vol. 2 (11). — P. 760-774.
7. Becker M.L., Visser L.E., van Schaik R.H. et al. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus // *Pharmacogenomics J.* — 2009. — Vol. 9 (4). — P. 242-247.
8. Berstein L.M. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies // *Aging (Albany NY).* — 2012. — Vol. 4 (5). — P. 320-329.
9. Christensen M.M., Brasch-Andersen C., Green H. et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2011. — Vol. 21 (12). — P.837-850.
10. Currie C.J., Poole C.D., Evans M. et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. — Vol. 98 (2). — P. 668-677.
11. Dilman V.M., Berstein L.M., Yevtushenko T.P. et al. Preliminary evidence on methabolic rehabilitation of cancer patients // *Arch.Geschwulstf.* — 1988. — Vol. 58 (3). — P. 175-183.
12. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // *Diabetes Care.* 2010. — Vol. 33 (7). — P. 1674-1685.
13. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Zhou K. Bellenguez C, Spencer CC. et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes // *Nat. Genet.* — 2011. — Vol. 43 (2). — P. 117-120.
14. Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J et al. Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents // *Breast Cancer Res Treat.* — 2011. — Vol. 126 (1). — P. 215-120.
15. Graham G.G., Punt J., Arora M. et al. Clinical pharmacokinetics of metformin // *Clin Pharmacokinet.* 2011. — Vol. 50 (2). — P. 81-98.
16. Hardie D.G. Adenosine monophosphate-activated protein kinase: a central regulator of metabolism with roles in diabetes, cancer, and viral infection // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* — 2011. — Vol. 76. — P. 155-164.
17. Lam D.W., LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2012. — Vol. 19 (2). — P. 93-96.
18. Le T.N., Nestler J.E., Strauss J.F. 3rd, Wickham E.P. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 23 (1). — P. 32-40.
19. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. et al. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (3). — P. 792-800.
20. Loh K.C., Leow M.K. Current therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus // *Ann Acad Med. (Singapore)* — 2002. — Vol. 31 (6). — P. 722-730.
21. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985. — 28 (7). — P. 412-419.
22. Ong C.R., Molyneaux L.M., Constantino M.I. et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29 (10). — P. 2361-2364.
23. Pacanowski M.A., Hopley C.W., Aquilante CL. Interindividual variability in oral antidiabetic drug disposition and response: the role of drug transporter polymorphisms // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* — 2008. — Vol. 4 (5). — P. 529-544.
24. Pollak M.N. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning // *Cancer Discov.* — 2012. — Vol. 2 (9). — P. 778-790.
25. Quinn B.J., Kitagawa H., Memmott R.M. et al. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment // *Trends Endocrinol Metab.* — 2013. — Vol. 24 (9). — P. 469-480.
26. Rice S., Elia A., Jawad Z. et al. Metformin Inhibits Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Action in Human Granulosa Cells: Relevance to Polycystic Ovary Syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2013. — Vol. 98 (9). — P.1491-1500.
27. Shu Y., Sheardown S.A., Brown C. et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action // *J Clin Invest.* — 2007. — Vol. 117 (5). — P. 1422-1431.
28. Thameem F., Puppala S., Lehman D.M. et al. The Ser(326)Cys Polymorphism of 8-Oxoguanine Glycosylase 1 (OGG1) Is Associated with Type 2 Diabetes in Mexican Americans // *Hum. Hered.* — 2010. — Vol. 70 (2). — P. 97-101.
29. Zolk O. Disposition of metformin: variability due to polymorphisms of organic cation transporters // *Ann Med.* 2012. — Vol. 44 (2). — P. 119-129.

L.M.Berstein, D.A.Vasilyev, A.G.Iyevleva, E.N.Imyanitov

GENETIC TESTING OF CONSTITUTIVE SENSITIVITY TO METFORMIN IN CANCER PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETES

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St.Petersburg

Metformin (MF) belongs to the most popular antidiabetic medicines and is considered to possess a selective antineoplastic action. This selectivity at least partly may be explained by the certain features of MF pharmacogenetics. More than 150 postmenopausal females divided into 4 groups (cancer +diabetes type 2 (DM2); cancer without DM2; DM2 without

cancer, and healthy) were studied. Genetic polymorphisms of the two groups of genes — entitled on the basis of the relation to potential MF effect as a ‘standard’ (S) or ‘associated’ (A) — were under investigation. Among S-markers a most informative in regard of MF response prediction appeared to be polymorphisms of OCT1-R61C organic cation transporter protein 1 gene and serin/threonine kinase STK11. In the group of A-polymorphisms the GC genotype of oxidized lipoprotein receptor OLR1_G501C demonstrated tendency to the combination with ‘MF-positive’ variant of OCT1_R61C. The carriers of the latter were characterized with insulin resistance while carriers of STK11 variants — with lower blood estradiol level. Postmenopausal diabetics with as well as without cancer, differ in genetic markers of potential response to metformin less than they differ from cancer patients without DM2.

Поступила в редакцию 02.10.2013