



Оригинальная статья

# Особенности содержания инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях и ткани опухоли при сочетании немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и сахарного диабета 2-го типа

Каплиева И.В.<sup>1</sup> • Жукова Г.В.<sup>1</sup> • Атаева Е.М.<sup>1</sup> • Шевченко А.Н.<sup>1</sup> • Швырев Д.А.<sup>1</sup> • Трепитаки Л.К.<sup>1</sup> • Петрова Ю.А.<sup>1</sup> • Димитриади С.Н.<sup>1</sup> • Коновальчик М.А.<sup>1</sup> • Гварамия А.К.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП) отличается значительной распространенностью и высокой частотой рецидивов. Данные о связи сахарного диабета 2-го типа (СД2) с риском развития и прогнозом РМП противоречивы. Понимание влияния коморбидного СД2 на инсулиновую сигнальную систему пациентов с НМИ РМП может способствовать улучшению диагностики состояния больных и оптимизации противоопухолевого лечения.

**Цель** – выявление отличий в содержании инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (ИФР-1 и ИФР-2) в крови, моче и ткани опухоли при сочетании НМИ РМП и СД2 от показателей у пациентов с НМИ РМП без СД2, больных СД2 без онкологической патологии и условно здоровых людей (доноров).

**Материал и методы.** В пилотном одноцентровом поперечном сравнительном исследовании у 20 первичных больных НМИ РМП с коморбидным СД2 зрелого и пожилого возраста, госпитализированных с сентября 2022 по май 2024 г., с помощью метода иммуноферментного анализа определяли уровни ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и моче до операции, а также в гомогенатах ткани опухоли. Результаты сравнивали с показателями 20 пациентов с НМИ РМП без СД2, а также с содержанием ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и моче 12 амбулаторных больных СД2 без онкологической патологии и 10 условно здоровых людей (доноров), обследованных в те же сроки. У всех пациентов и доноров определяли содержание глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови.

**Результаты.** У пациентов с НМИ РМП и СД2 уровень ИФР-1 в крови в 18 из 20 случаев не превышал медианного значения показателя в группе доноров (589 нг/мл) и был ниже, чем у больных СД2, в среднем в 2 раза ( $p < 0,001$ ). У 25% (5 из 20) больных НМИ РМП и 50% (6 из 12) больных СД2 содержание ИФР-1 в крови превышало максимальный показатель у доноров (998 нг/мл). Уровень ИФР-2 в крови больных СД2 был выше, чем во всех других группах ( $p < 0,001$ ), которые по этому показателю не различались. При этом группа больных НМИ РМП отличалась максимальной вариабельностью циркулирующего ИФР-2 (коэффициент вариации (cv) 273%) и включала отдельные случаи с показателями, близкими к зарегистрированным у больных СД2. Экскреция ИФР-1 у больных НМИ РМП и СД2 не отличалась от отмеченной у доноров и была ниже, чем у пациентов с НМИ РМП, в среднем в 4 раза ( $p = 0,003$ ). Уровни ИФР в ткани опухоли при сочетанной патологии не отличались от аналогичных показателей у больных НМИ РМП без диабета.

У больных НМИ РМП и СД2, получавших метформин, выявлена положительная связь между уровнями ИФР-1 и глюкозы в крови (коэффициент корреляции Спирмена  $+0,803$ ,  $p = 0,034$ ) и более низкое содержание ИФР-1 в крови, чем у остальных больных этой группы, в среднем в 1,7 раза ( $p = 0,047$ ). В случаях нормогликемии на фоне приема метформина показатель был минимальным – ниже, чем у доноров, в среднем в 3,8 раза ( $p = 0,007$ ).

**Заключение.** У пациентов зрелого и пожилого возраста обоего пола с НМИ РМП и коморбидным СД2, в отличие от больных СД2 без

онкологических заболеваний и пациентов с НМИ РМП без СД2, отмечены преимущественно невысокие уровни ИФР-1 и ИФР-2 в крови и моче, близкие к аналогичным показателям у доноров, а содержание ИФР в опухоли не отличалось от контрольных показателей. У пациентов с НМИ РМП и СД2, получавших метформин, в отличие от других больных и доноров, выявлена сильная положительная связь между содержанием ИФР-1 и уровнем глюкозы в крови. В случае нормогликемии у таких пациентов зарегистрирован минимальный уровень ИФР-1 в крови среди всех больных и доноров. Это может указывать на возможный механизм противоопухолевого действия метформина, однако данный эффект нуждается в подтверждении результатами расширенных клинических исследований.

**Ключевые слова:** немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, сахарный диабет 2-го типа, инсулиновая сигнальная система, инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста 2, сахароснижающая терапия, метформин

**Для цитирования:** Каплиева ИВ, Жукова ГВ, Атаева ЕМ, Шевченко АН, Швырев ДА, Трепитаки ЛК, Петрова ЮА, Димитриади СН, Коновальчик МА, Гварамия АК. Особенности содержания инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях и ткани опухоли при сочетании немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и сахарного диабета 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2025;53(6):327–340. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-029.

Поступила 18.02.2025; доработана 18.11.2025; принята к публикации 03.12.2025



**Каплиева Ирина Викторовна** – д-р мед. наук, зав. лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>. E-mail: [kaplirina@yandex.ru](mailto:kaplirina@yandex.ru)

**Жукова Галина Витальевна** – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219> ✉ 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, Российская Федерация. E-mail: [galya\\_57@mail.ru](mailto:galya_57@mail.ru)

**Атаева Елена Муратовна** – аспирант, отделение онкоурологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2642-6295>. E-mail: [lena.ataevae1996@yandex.ru](mailto:lena.ataevae1996@yandex.ru)

**Шевченко Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением онкоурологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>. E-mail: [alexshew@mail.ru](mailto:alexshew@mail.ru)

**Швырев Дмитрий Александрович** – канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкоурологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-4257>. E-mail: [dima2410@bk.ru](mailto:dima2410@bk.ru)

**Трепитаки Лидия Константиновна** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>. E-mail: [legolab69@yandex.ru](mailto:legolab69@yandex.ru)

**Петрова Юлия Александровна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>. E-mail: [flora-73@yandex.ru](mailto:flora-73@yandex.ru)

**Димитриади Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., врач-уролог отделения урологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>. E-mail: [dimitriadi@yandex.ru](mailto:dimitriadi@yandex.ru)

**Коновальчик Мария Алексеевна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунофенотипирования опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>. E-mail: [mariya\\_konovalchik@mail.ru](mailto:mariya_konovalchik@mail.ru)

**Гварамия Астанда Карловна** – канд. мед. наук, врач-онколог консультативно-диагностического отделения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3546-6014>. E-mail: [super.gormon@yandex.ru](mailto:super.gormon@yandex.ru)

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, Российская Федерация

**В**ыявление патогенетических механизмов канцерогенеза относится к числу важнейших медико-биологических проблем. Характерные изменения углеводного обмена при опухолевой прогрессии, связанные с ограничением тканевого дыхания с участием кислорода и значительной активизацией гликолиза (эффект Варбурга), усилением транспорта глюкозы в опухолевые клетки и гиперинсулинемией, указывают на активное участие факторов инсулиновой сигнальной системы в развитии опухолей [1–3]. Картина изменений в этой системе в связи с онкогенезом усложняется под влиянием коморбидных метаболических нарушений, прежде всего сахарного диабета 2-го типа (СД2), имеющего сходство с онкологической заболеваемостью по возрастной динамике [4, 5].

Известно о вовлеченности в онкогенез инсулиноподобных факторов роста (ИФР), что может обусловить диагностическую и прогностическую значимость уровня циркулирующих ИФР, их рецепторов и транспортных белков при некоторых опухолях, а также их перспективность как потенциальных мишеней таргетной терапии [6–8]. При этом сведения об изменении содержания этих факторов в крови и тканях при опухолевом процессе противоречивы [9–11]. Так, для некоторых опухолей (в частности, для рака молочной железы) было показано диагностическое значение уровней ИФР-1 и некоторых транспортных белков, оцененных перед операцией, и отсутствие информативности этих показателей в послеоперационный период [7].

Еще меньше известно о сдвигах в инсулиновой сигнальной системе при сочетании онкологических заболеваний и СД2, который в настоящее время рассматривается в качестве модулятора онкогенеза [12]. Для колоректального рака, рака легких, желудка, поджелудочной железы, печени, простаты, эндометрия, молочной железы и ряда других опухолей были получены сведения об увеличении риска их возникновения под влиянием СД2 [13, 14], а также о росте смертности больных раком, одновременно страдавших и СД2, вследствие усугубления системных и метаболических нарушений, вызванных злокачественным процессом (так называемой опухолевой нагрузкой) [15].

Имеются сведения как о наличии [16–18], так и об отсутствии связи между раком мочевого пузыря (РМП) и СД2 [19–21]. Отмечена корреляция развития инвазивного РМП с СД2 у длительно болеющих пациентов при использовании инсулинотерапии [22]. Вместе с тем, по данным W.L. Huang и соавт., у больных СД2 при эффективной сахароснижающей терапии не было обнаружено повышенного риска развития злокачественного процесса в мочевом пузыре или ухудшения течения уже развившейся немышечно-инвазивной (НМИ) формы РМП [23].

Показано повышение экспрессии гена *IGF-1* и содержания ИФР-1 в опухоли мочевого пузыря [24, 25], однако не выявлено корреляции изменений уровня свободного ИФР-1 в сыворотке крови и моче с риском развития различных форм РМП [9, 26]. При изучении содержания свободного ИФР-1 в плазме крови и моче больных НМИ РМП



не отмечено отличий от показателей у относительно здоровых людей [9]. Что касается ИФР-2, изученного менее ИФР-1 [6, 27], к настоящему времени выявлена избыточная экспрессия этого фактора в ткани целого ряда опухолей, есть данные о его повышенном уровне в крови, а также о связи этих сдвигов с плохим прогнозом течения заболевания. Исследования при РМП сосредоточены главным образом не на изменениях в циркуляции и экспрессии ИФР-2, а на выяснении патогенетического и диагностического значения экспрессии связанных с этим маркером молекулярно-генетических факторов (генов, матричных РНК (мРНК), локусов хромосом) [28–30]. В частности, отмечена сверхэкспрессия транскриптов (мРНК) ИФР-2 в образцах, полученных из мочи больных РМП [28], а также сниженный риск рецидива уротелиального РМП при повышенной экспрессии ИФР-2Р – многофункционального рецептора, способного связываться со многими лигандами, помимо ИФР-2 [29].

НМИ РМП отличается значительной распространенностью и высокой частотой рецидивов<sup>1</sup> [31]. Выявление характерных изменений в содержании ИФР и других факторов инсулиновой сигнальной системы, обусловленных сочетанием НМИ РМП и СД2, с последующим изучением их диагностической значимости необходимо для выяснения патогенетических механизмов и повышения эффективности лечения этой комбинированной патологии.

Цель – выявление отличий в содержании ИФР-1 и ИФР-2 в крови, моче и ткани опухоли при сочетании НМИ РМП и СД2 от аналогичных показателей у пациентов с НМИ РМП без СД2, больных СД2 без онкологической патологии и условно здоровых людей (доноров).

## Материал и методы

Проведено пилотное одноцентровое поперечное сравнительное исследование, в рамках которого обследованы первичные больные НМИ РМП в возрасте от 50 до 75 лет, проходившие лечение с сентября 2022 по май 2024 г. в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Были сформированы две выборки: основную группу составили больные НМИ РМП с коморбидным СД2, контрольную группу – больные НМИ РМП без СД2.

Критериями включения в исследование были возраст от 50 до 75 лет; впервые выявленный НМИ РМП; гистологически верифицированный переходо-клеточный (уротелиальный) НМИ РМП (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>) или подтвержденный инструментальными неинвазивными либо малоинвазивными

методами: результатами ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря, предстательной железы, печени, регионарных лимфоузлов, рентгенографии легких (в целях подтверждения или исключения метастазов), цистоскопии, магнитно-резонансной томографии или спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза; наличие СД2 (для основной группы); подписанное информированное согласие на использование персональных данных и биологического материала.

Применялись следующие критерии исключения: РМП стадий pT2N0M0 (pT2a–2bN0M0), pT3–4N0M0, pT2–4N1–3M0, pT2–4N1–3M1, подтвержденный морфологически или инструментально; гистологически подтвержденная аденокарцинома, саркома, лейомиома и другие опухоли мочевого пузыря (не переходо-клеточный рак); наличие у больных НМИ РМП опухолей других локализаций (в том числе рака лоханки и мочеточника, рака предстательной железы); неотложные состояния (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочных артерий); почечная и печеночная недостаточность; проведенное ранее химиотерапевтическое и/или лучевое лечение; наличие в анамнезе хронических инфекционных заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Из числа пациентов эндокринологических кабинетов районных поликлиник г. Ростова-на-Дону в качестве группы сравнения отобраны больные СД2 без онкологических заболеваний в возрасте 48–67 лет, а из числа сотрудников ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России – группа условно здоровых доноров аналогичного возраста.

Во всех группах исследования определяли содержание глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в венозной крови, взятой натощак. Для определения уровня глюкозы в крови использовали анализатор VITROS 5600 и тест-чипы VITROS Chemistry Products GLU (QuidelOrtho, США). Уровень HbA<sub>1c</sub> определяли с помощью набора реагентов Tina-quant Hemoglobin A<sub>1c</sub> Gen.3 на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария).

Определение содержания ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и моче проводили однократно, у пациентов основной и контрольной групп – на этапе госпитализации. У больных НМИ РМП уровень ИФР определяли также и в гомогенатах ткани опухоли, полученной при хирургическом вмешательстве. Для ориентировочной оценки баланса влияния ИФР-1 и ИФР-2 вычисляли отношение ИФР-1/ИФР-2.



Забор крови вакуумными пробирками (без активатора свертывания) из локтевой вены производили в утренние часы, натощак и до приема лекарств. Пробирки с кровью центрифугировали 10 минут при 1300 g, сыворотку отбирали и хранили при температуре  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа (не более 6 недель после заморозки). Образцы утренней порции мочи в микропробирках сохраняли до проведения анализов при той же температуре.

Образцы ткани опухоли пациентов основной и контрольной групп получали при трансуретральной резекции (ТУР), проводившейся под общей или спинальной анестезией (по индивидуальным показаниям). Длительность хирургического вмешательства составляла от 15 до 90 минут. Согласно общепринятым требованиям к технике операции, стратегия ТУР зависела от размера опухоли. Образование размером до  $1\text{ см}^3$  удаляли единым блоком, содержащим в себе опухоль и глубже расположенные ткани. Образования большего размера удаляли фракционно – сначала срезали опухоль, потом – расположенные под ней ткани с захватом мышечной оболочки и краев раны. ТУР заканчивали фульгурацией – прижиганием тканей с использованием тока высокой частоты, что позволяет обеспечить надежный гемостаз. В конце операции резектоскоп извлекали, а в мочевого пузырь вводили катетер. Полученный материал отправляли на исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) и гистологический анализ.

После извлечения образцы ткани помещали в ледяной  $0,01\text{ М}$  фосфатно-солевой буфер ( $\text{pH } 7,4$ ) с добавлением  $0,137\text{ моль/л NaCl}$  и  $0,0027\text{ моль/л KCl}$ , затем просушивали фильтровальной бумагой. Далее для приготовления  $10\%$  тканевого гомогената (цитозольная фракция) ткань гомогенизировали в охлажденной до  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  фарфоровой ступке с добавлением  $0,05\text{ М Tris-HCl}$  ( $\text{pH } 7,5$ ), полученную взвесь откручивали в течение 20 минут при  $5000\text{ g}$  и температуре  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  на рефрижераторной центрифуге Biofugeprimo R (Thermo Scientific, США). Супернатант отбирали и хранили при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа (не более 6 недель после заморозки).

Определение содержания ИФР-1 методом ИФА проводили с использованием набора реагентов Mediagnost (Mediagnost GmbH, Германия) (кат. № E20, аналитическая чувствительность –  $0,090\text{ нг/мл}$ , аналитический диапазон –  $0,09\text{–}1050\text{ нг/мл}$ ) в соответствии с инструкцией производителя, сыворотку крови и мочу разводили в соотношении  $1:19$ , гомогенаты вносили без разведения. Определение уровня ИФР-2

проводили с использованием набора реагентов RayBio (RayBiotech, США) (кат. № ELH-IGF2, аналитическая чувствительность –  $4,1\text{ нг/мл}$ , аналитический диапазон –  $4,1\text{–}1000\text{ нг/мл}$ ) в соответствии с инструкцией производителя, биоматериал разводили в соотношении  $1:1$ . Измерения выполняли на автоматическом ИФА-анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия). Дополнительное оборудование: вошер HydroFlex (Tecan, Австрия), термощейкер PST-60HL-4 (BioSan, Латвия).

Исследованные показатели у пациентов основной и контрольной групп, а также групп сравнения и доноров определяли в одни и те же или близкие сроки (сдвиг получения материалов для анализа не превышал одной недели).

*Этическая экспертиза.* Исследование осуществлялось при соблюдении этических принципов проведения биомедицинских исследований, отраженных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех больных и доноров, включенных в настоящее исследование, предварительно было получено информированное согласие на участие в нем. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 26 от 08.09.2022) в рамках диссертационного исследования.

*Статистический анализ.* При статистической обработке результатов исследования использовали пакет программ Statistica 12.0 (StatSoft, TIBCO Software Inc.). В таблицах представлены сведения о среднеарифметическом значении показателя ( $M$ ), ошибке среднего ( $m$ ), медиане ( $Me$ ), размахе вариаций ( $(x_{\min} - x_{\max})$ ) и коэффициенте вариации ( $cv = \delta/M \times 100\%$ ) как характеристике варибельности показателя. Выбор размаха вариаций вместо квартилей  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  (допустим в некоторых случаях при статистическом анализе [32]) был обусловлен целесообразностью проведения сравнительной оценки максимальных и минимальных значений показателей в разных группах и определения перекрытия диапазонов значений показателей в сравниваемых группах. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий применяли критерий Манна – Уитни. При этом использовали поправку Бонферрони для множественных сравнений, согласно которой уровень статистической значимости ( $p$ ) не должен превышать значения  $0,05/n_{\text{сравн}}$ , где  $n_{\text{сравн}}$  – число апостериорных (парных) сравнений [33]. В случае четырех групп  $n_{\text{сравн}}$  равно 6, тогда согласно расчетам и после принятого округления значений максимальное допустимое  $p$  считали равным  $0,008$ . Значение уровня статистической значимости, превышавшее  $0,001$ ,



но более низкое, чем 0,008, округляли до третьего знака после запятой. Для оценки межгрупповых различий в половом составе использовали точный критерий Фишера.

Статистические связи между исследованными показателями внутри групп оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена с оценкой его статистической значимости ( $p < 0,05$ ), а также тесноты связи по шкале Чеддока.

По мнению авторов, пилотный характер исследования, ограниченный количественный состав групп пациентов и доноров, отсутствие нормального распределения значений показателей в большей части выборок, а также присутствие «экстремальных» и близких к ним значений показателей более чем в одном случае определяли нецелесообразность исключения из анализа показателей с «экстремальными» значениями. Авторы рассматривали все полученные значения исследованных показателей.

## Результаты

Характеристика участников исследования

В исследование было включено 40 больных (25 мужчин и 15 женщин) второго периода зрелого и пожилого возраста [34] с гистологически верифицированным НМИ РМП (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>), 20 человек из которых одновременно страдали СД2 в течение нескольких лет (основная группа), а также 10 условно здоровых человек, не страдавших какими-либо тяжелыми хроническими

заболеваниями (группа доноров), и 12 больных СД2 без онкологической патологии (группа сравнения). Относительное число женщин в исследованных группах составляло 35–50%. Группы не различались по возрастному и половому составу участников. Оценки исходного состояния пациентов основной и контрольной групп по шкале Карновского также не различались, но были статистически значимо ниже, чем у больных СД2 группы сравнения (табл. 1).

У больных НМИ РМП контрольной группы и у доноров уровень глюкозы и HbA<sub>1c</sub> в крови находился в пределах референсных значений. Больные диабетом в качестве средств сахароснижающей терапии получали препараты группы сульфонилмочевины, метформин в моноформе или в комбинации с глибенкламидом, ингибиторы дипептидилпептидазы, а также инсулинотерапию. У большинства пациентов основной группы (у 12 из 20 пациентов с НМИ РМП и СД2) и группы сравнения (у 10 из 12 пациентов с СД2) содержание глюкозы в крови было выше 7,0 ммоль/л, не превышая при этом уровня умеренной гипергликемии. Содержание HbA<sub>1c</sub> в крови оставалось в пределах нормальных значений у 6 (30%) из 20 пациентов основной группы и половины больных группы сравнения. В остальных случаях отмечалось повышение показателя более 6,5% (в том числе у двоих пациентов с нормальным уровнем глюкозы), достигавшее 11% у двоих пациентов в каждой из двух групп больных СД2.

**Таблица 1.** Основные клиничко-демографические характеристики пациентов в группах исследования

Показатель	Группа				Значение p
	Здоровые доноры, n = 10 (1)	Пациенты с СД2, n = 12 (2)	Пациенты с НМИ РМП, n = 20 (3)	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20 (4)	
Женщины, абс. (%)	5 (50)	6 (50)	8 (40)	7 (35)	p <sub>1-2</sub> = 1,000 p <sub>1-3</sub> = 0,480 p <sub>1-4</sub> = 0,340 p <sub>2-3</sub> = 0,290 p <sub>2-4</sub> = 0,203 p <sub>3-4</sub> = 0,908
Возраст, лет	60,5 ± 2,1 59 [47–68]	61,3 ± 1,9 59 [48–70]	62,4 ± 1,5 61 [52–75]	63,2 ± 1,4 63 [50–74]	p <sub>1-2</sub> = 0,781 p <sub>1-3</sub> = 0,492 p <sub>1-4</sub> = 0,315 p <sub>2-3</sub> = 0,691 p <sub>2-4</sub> = 0,463 p <sub>3-4</sub> = 0,725
Состояние при госпитализации по шкале Карновского, баллы	–	95 ± 1,5 95 [89–100]	84,5 ± 1,7 84,3 [80–90]	83,3 ± 2,5 85,0 [80–90]	p <sub>2-3</sub> = 0,011 p <sub>2-4</sub> = 0,020 p <sub>3-4</sub> = 0,736

«–» – не применимо, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли в группе (%), среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $x_{\min}$ – $x_{\max}$ ]

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, p<sub>2-3</sub>, p<sub>2-4</sub>, p<sub>3-4</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2, 3 и 4: критерий Манна – Уитни (для количественных признаков) и точный критерий Фишера (для категориальных признаков)



Содержание инсулиноподобных факторов роста в сыворотке крови больных и доноров

Содержание ИФР-1 в крови обследованных характеризовалось весьма заметной вариабельностью (39–62%). При этом показатели в контрольной группе (больные НМИ РМП) и группе сравнения (пациенты с СД2) статистически значимо не отличались от аналогичных показателей у доноров (табл. 2). Наиболее низкие среднее и медианное значения содержания ИФР-1 получены в основной группе (НМИ РМП и СД2), а наиболее высокие – в группе сравнения (СД2). Именно эти две группы статистически значимо различались по уровню циркулирующего ИФР-1, демонстрируя более чем двукратную разницу медианных и средних значений (см. табл. 2). При этом у половины больных СД2 значения показателя превышали максимальное содержание фактора у доноров, а у подавляющего большинства пациентов с сочетанной патологией (90%) уровень ИФР-1 был ниже медианного значения показателя в группе условно здоровых людей.

При НМИ РМП содержание циркулирующего ИФР-1 выше референсного максимума отмечалось вдвое реже, чем в группе сравнения (СД2), а значения показателя ниже медианы у доноров – вдвое реже, чем в основной группе (НМИ РМП и СД2). Таким образом, при сочетании двух рассматриваемых патологий, в отличие от случаев, когда присутствовала только одна из них, содержание циркулирующего ИФР-1 было преимущественно относительно невысоким (см. табл. 2).

Отличие группы сравнения (СД2) по содержанию ИФР-2 от других групп было заметно более выраженным ( $p < 0,001$ ), чем по уровню ИФР-1. При СД2 значения циркулирующего ИФР-2 были кратно выше (средние значения – в 25–78 раз, медианные – в 3,6–55 раз) аналогичных показателей в других группах. Доноры и пациенты основной группы (НМИ РМП и СД2) характеризовались относительно низким уровнем циркулирующего ИФР-2. Обращала на себя внимание значительно более высокая вариабельность содержания ИФР-2 по сравнению с ИФР-1 во всех исследованных

**Таблица 2.** Содержание инсулиноподобных факторов роста и их отношение в сыворотке крови пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим в самостоятельном варианте или в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группа				Значение p
	Здоровые доноры, n = 10 (1)	Пациенты с СД2, n = 12 (2)	Пациенты с НМИ РМП, n = 20 (3)	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20 (4)	
ИФР-1, нг/мл	543 ± 88 589 [66–998] cv 49%	764 ± 87 814 [352–1065] cv 39%	563 ± 90 493 [128–1058] cv 62%	369 ± 42,0 354 [107–765] cv 51%	$p_{1-2} = 0,110$ $p_{1-3} = 0,931$ $p_{1-4} = 0,080$ $p_{2-3} = 0,158$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,087$
Количество наблюдений с ИФР-1 ≤ 589 нг/мл, абс. (%)	5 (50)	3 (25)	9 (45)	18 (90)	–
Количество наблюдений с ИФР-1 > 998 нг/мл, абс. (%)	0	6 (50)	5 (25)	0	–
ИФР-2, нг/мл	6,15 ± 2,20 3,2 [0,69–20,7] cv 107%	341 ± 12 139 [49,6–1068] cv 122%	95,6 ± 60,0 5,46 [1,15–855] cv 273%	13,3 ± 6,40 1,78 [1,13–87,5] cv 204%	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,162$ $p_{1-4} = 0,340$ $p_{2-3} < 0,001^*$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,246$
ИФР-1/ИФР-2	294 ± 124 190 [20,6–1202] cv 126%	5,53 ± 1,15 4,7 [1–12,2] cv 72%	89,4 ± 24,3 78,0 [0,3–336] cv 109%	141 ± 24,6 141 [1,2–322] cv 78%	$p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,134$ $p_{1-4} = 0,328$ $p_{2-3} = 0,012$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,154$

«–» – не применимо, ИФР – инсулиноподобный фактор роста, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде абсолютного числа случаев (n) и их доли в группе (%), среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $x_{\min}$ – $x_{\max}$ ], cv – коэффициент вариации

$p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$ ,  $p_{2-3}$ ,  $p_{2-4}$ ,  $p_{3-4}$  – попарные сравнения между группами 1, 2, 3 и 4: критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони; \* статистически значимые различия ( $p \leq 0,008$ )



**Таблица 3.** Содержание инсулиноподобных факторов роста и их отношение в моче пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим в самостоятельном варианте или в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группа				Значение p
	Здоровые доноры, n = 10 (1)	Пациенты с СД2, n = 12 (2)	Пациенты с НМИ РМП, n = 20 (3)	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20 (4)	
ИФР-1, нг/мл	15,90 ± 1,78 14,4 [10,4–26,7] cv 34%	38,7 ± 8,68 20,5 [16,3–103] cv 87%	78,7 ± 19,1 45,2 [6,8–261] cv 108%	19,7 ± 4,69 8,35 [1,8–72] cv 111%	p <sub>1-2</sub> = 0,030 p <sub>1-3</sub> = 0,005* p <sub>1-4</sub> = 0,679 p <sub>2-3</sub> = 0,073 p <sub>2-4</sub> = 0,043 p <sub>3-4</sub> = 0,003*
ИФР-2, нг/мл	12,4 ± 3,56 7,7 [1,45–28,1] cv 86%	13,60 ± 3,80 2,9 [1,7–37] cv 108%	23,0 ± 11,2 2,6 [1,46–168] cv 218%	6,88 ± 1,98 2,7 [1,40–30,6] cv 135%	p <sub>1-2</sub> = 0,920 p <sub>1-3</sub> = 0,563 p <sub>1-4</sub> = 0,233 p <sub>2-3</sub> = 0,492 p <sub>2-4</sub> = 0,195 p <sub>3-4</sub> = 0,187
ИФР-1/ИФР-2	3,50 ± 1,44 1,65 [0,54–14,1] cv 123%	11,1 ± 3,34 8 [0,6–36] cv 116%	25,1 ± 7,36 6,5 [0,05–103] cv 131%	6,52 ± 1,76 3,1 [0,23–25,2] cv 126%	p <sub>1-2</sub> = 0,042 p <sub>1-3</sub> = 0,020 p <sub>1-4</sub> = 0,138 p <sub>2-3</sub> = 0,086 p <sub>2-4</sub> = 0,324 p <sub>3-4</sub> = 0,010

ИФР – инсулиноподобный фактор роста, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $X_{\min}$ – $X_{\max}$ ], cv – коэффициент вариации

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, p<sub>2-3</sub>, p<sub>2-4</sub>, p<sub>3-4</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2, 3 и 4: критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони; \* статистически значимые различия (p ≤ 0,008)

группах (cv > 100%) с максимальными значениями коэффициента вариации (> 200%) у онкоурологических больных основной и особенно контрольной групп. Вследствие этого, несмотря на значительно более высокие средние и медианные величины показателя, контрольная группа статистически значимо не отличалась по содержанию ИФР-2 в крови от доноров и пациентов с коморбидным СД2 (см. табл. 2).

Наиболее низкие значения отношения ИФР-1/ИФР-2 зарегистрированы в группе сравнения (СД2), отличавшейся наиболее высоким уровнем ИФР-2 в крови, а в группе доноров, где, напротив, наиболее часто наблюдался относительно низкий уровень ИФР-2, закономерно отмечались случаи с наиболее высокими значениями этого отношения, что обусловило значительную (более чем в 40 раз) разницу средних и медианных значений показателя в указанных группах. В контрольной (НМИ РМП) и основной (НМИ РМП и СД2) группах средние величины и медианы отношения были значительно (в 14–30 раз) выше, чем в группе сравнения (СД2). Вследствие высокой вариабельности показателя (cv 78–126%) между группами онкоурологических больных и доноров не было выявлено статистически значимых различий по величине ИФР-1/ИФР-2 (см. табл. 2).

Содержание инсулиноподобных факторов роста в моче больных и доноров

Экскреция ИФР-1 характеризовалась более многочисленными межгрупповыми различиями, чем содержание этого фактора в крови, однако большинство из них были выражены при значениях p, превышавших уровень, требуемый поправкой Бонферрони. Как видно из данных табл. 3, среднее содержание ИФР-1 в моче пациентов с НМИ РМП и СД2 было близким к отмеченному у доноров при более низком минимальном уровне ИФР-1 (1,8 нг/мл), наиболее низким среди всех групп. При этом основная группа отличалась от группы доноров значительно более высокой вариабельностью показателя (cv 111% против 34%), которая несколько превышала и весьма высокую вариабельность уровня экскреции ИФР-1 в группе сравнения (cv 111 и 87% соответственно). Такое отличие, очевидно, было обусловлено сочетанием НМИ РМП и СД2, а не соотношением объемов сравниваемых выборок, поскольку количественный состав основной группы заметно превышал число как доноров, так и больных СД2 (см. табл. 1–3).

Аналогично циркулирующему ИФР-1, уровень фактора в моче больных СД2 (группа сравнения) был выше, чем у пациентов с сочетанной



патологией, и превышал средние и медианные значения показателя в основной группе (НМИ РМП и СД2) в 2,0 и 2,4 раза соответственно ( $p = 0,043$ ). Отмеченный уровень значимости был выше значений, соответствующих поправке Бонферрони ( $p \leq 0,008$ ), поэтому на данном этапе исследования можно говорить только о тенденции в различиях между группой сравнения и основной группой по содержанию ИФР-1 в моче. Близкое по выраженности различие наблюдалось между этим показателем у больных СД2 и у доноров (см. табл. 3).

Наиболее высокая экскреция ИФР-1 отмечена у больных контрольной группы (НМИ РМП без коморбидного СД2) и статистически значимо отличалась от аналогичного показателя у доноров и у пациентов с сочетанной патологией. Средние и медианные значения содержания ИФР-1 в моче в контрольной группе в 3,1–5,4 раза превышали аналогичные характеристики у доноров и пациентов основной группы (НМИ РМП и СД2). Таким образом, при сочетании НМИ РМП и СД2 уровень ИФР-1 в моче не превышал значений у доноров, в отличие от показателя, зарегистрированного для каждой из двух рассматриваемых патологий в самостоятельном варианте (см. табл. 3).

Показатели экскреции ИФР-2 в исследованных группах статистически не различались и характеризовались очень высокой вариабельностью (cv 86–218%), максимальной (cv 218%) – в контрольной группе (НМИ РМП). При этом наблюдались близкие значения минимальных показателей во всех исследованных группах (1,4–1,7 нг/мл) и сходные максимальные величины показателя

во всех группах, кроме контрольной, в которой наибольшее содержание ИФР-2 в моче более чем в 4,5 раза превышало максимальные значения показателя в остальных группах (см. табл. 3).

Межгрупповые различия отношения ИФР-1/ИФР-2 в моче были сходными с таковыми, отмеченными для экскреции ИФР-1. Так, аналогично наблюдавшемуся для содержания ИФР-1 в моче, наименьшие абсолютные средние и медианные значения ИФР-1/ИФР-2 были получены в основной группе (НМИ РМП и СД2) и у доноров. В связи с необходимостью учитывать поправку Бонферрони, очевидно, можно говорить лишь о тенденции к преобладанию более высоких значений показателя у больных контрольной группы (НМИ РМП) по сравнению с пациентами основной группы (НМИ РМП и СД2) и донорами ( $p = 0,010$  и  $p = 0,020$  соответственно). Вариабельность данного показателя была очень высокой (cv >100%) во всех группах.

Содержание инсулиноподобных факторов роста в ткани опухоли больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря  
Как видно из данных табл. 4, уровни ИФР-1 и ИФР-2 в гомогенатах ткани опухоли у больных НМИ РМП без СД2 и с коморбидным СД2 в целом статистически значимо не различались. При этом у некоторых пациентов с сочетанной патологией содержание ИФР-1 было ниже минимального значения показателя в контрольной группе. Уровень ИФР-2 в опухолях больных сравниваемых групп и распределение значений этого

**Таблица 4.** Содержание инсулиноподобных факторов роста и их отношение в гомогенатах опухолевой ткани у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим в самостоятельном варианте или в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группа		Значение $p^*$
	Пациенты с НМИ РМП, n = 20	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20	
ИФР-1, нг/г ткани	120 ± 17,7 94 [38–278] cv 65%	86,5 ± 14,8 79,5 [9,4–183] cv 73%	0,177
Количество наблюдений с ИФР-1 ≤ 38 нг/г ткани, абс. (%)	0	6 (30)	–
ИФР-2, нг/г ткани	29,7 ± 1,30 29,5 [21–38,7] cv 18%	32,7 ± 1,90 30,1 [24,7–45,4] cv 23%	0,263
ИФР-1/ИФР-2	3,24 ± 0,46 3,0 [0,78–8,3] cv 63%	2,56 ± 0,57 2,3 [0,2–7,4] cv 95%	0,413

«–» – не применимо, ИФР – инсулиноподобный фактор роста, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде абсолютного числа случаев (n) и их доли в группе (%), среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $x_{\min}$ – $x_{\max}$ ], cv – коэффициент вариации

\* Критерий Манна – Уитни



показателя были сходными и характеризовались умеренной вариабельностью ( $cv \leq 23\%$ ). Результат сравнения отношения ИФР-1/ИФР-2 в группах был аналогичен полученному при анализе содержания ИФР-1 в гомогенатах опухоли, но отличался значительной вариабельностью ( $cv > 100\%$ ).

Связи между содержанием инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях, содержанием инсулиноподобного фактора роста 1 и маркеров диабета в крови больных и доноров В группах больных и у доноров не было отмечено статистически значимой связи между уровнями ИФР-1 и ИФР-2 в крови или в моче. При оценке корреляции уровня ИФР в крови с содержанием этих же факторов в моче у онкологических больных и у доноров также не было выявлено статистически значимых связей. Абсолютные величины коэффициента ранговой корреляции Спирмена не превышали 0,280 ( $p = 0,120-0,221$ ). У пациентов с СД2 без онкологической патологии выявлена положительная корреляция между содержанием ИФР-2 в крови и моче ( $p = 0,006$ ). Значение коэффициента Спирмена +0,853 указывало на сильную тесноту этой связи.

У доноров и у больных СД2 без онкологической патологии, а также у больных НМИ РМП без коморбидного СД2 не обнаружено статистически значимых корреляций между содержанием ИФР-1 или ИФР-2 и уровнем глюкозы или HbA1c в крови. Абсолютные значения коэффициента Спирмена не превышали 0,35 ( $p = 0,190-0,203$ ).

В основной группе (НМИ РМП и СД2) также не было выявлено статистически значимой связи между уровнями ИФР-1 и глюкозы в крови. Мы провели анализ в зависимости от вида сахароснижающей терапии (табл. 5). Половина пациентов основной группы (10 человек) в качестве

**Таблица 5.** Корреляция (коэффициент Спирмена) между содержанием инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови и уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина в крови больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и сахарным диабетом 2-го типа при разных схемах сахароснижающей терапии

Переменные / категория пациентов	Значение $r_s$ (p)	
	Пациенты, получавшие метформин, n = 10	Пациенты, не получавшие метформин, n = 10
<b>ИФР-1 – глюкоза:</b>		
в группе в целом	+0,104 (0,747)	
при разных схемах сахароснижающей терапии	+0,803 (0,034)	-0,524 (0,122)
<b>ИФР-1 – HbA1c:</b>		
в группе в целом	-0,115 (0,452)	
при разных схемах сахароснижающей терапии	+0,500 (0,172)	-0,600 (0,123)

HbA1c – гликированный гемоглобин,  $r_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ИФР – инсулиноподобный фактор роста

пероральных сахароснижающих средств получали метформин в виде монопрепарата или в комбинации с глибенкламидом. Эти больные составили отдельную подгруппу. В другую подгруппу вошли остальные 10 пациентов, принимавшие пероральные сахароснижающие препараты без метформина (гликлазид, глимепирид, эмпаглифлозин и др.) или получавшие инсулинотерапию. У больных, получавших метформин, величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена по шкале Чеддока соответствовала сильной тесноте положительной статистической связи между уровнем ИФР-1 и содержанием в крови глюкозы (+0,803,  $p = 0,034$ ). При этом у пациентов, получавших другие сахароснижающие препараты или инсулинотерапию, значение коэффициента Спирмена было отрицательным и не достигало уровня статистической значимости.

**Таблица 6.** Содержание инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и сахарным диабетом 2-го типа при разных схемах сахароснижающей терапии

Категория пациентов	ИФР-1, нг/мл		Значение $p^*$
	Пациенты, не получавшие метформин (n = 10)	Пациенты, получавшие метформин (n = 10)	
Все пациенты	491 ± 81,0 471 [257–765] cv 43%	286 ± 43,2 360 [107–404] cv 45%	0,047
Только пациенты с нормогликемией	681 ± 58 678 [591–765] cv 43%	142 ± 21 139 [107–171] cv 45%	< 0,001

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

Данные представлены в виде среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $x_{\min} - x_{\max}$ ], cv – коэффициент вариации

\* Критерий Манна – Уитни



Корреляционные связи между уровнем ИФР-1 и HbA1c в крови больных разных подгрупп имели ту же направленность, что и связи между содержанием ИФР-1 и глюкозой, но не были статистически значимыми (см. табл. 5).

Было показано, что у пациентов основной группы (НМИ РМП и СД2), получавших метформин, содержание ИФР-1 в крови было ниже, чем у доноров ( $p = 0,025$ ), в среднем в 1,9 раза (табл. 2, 6). Средние и медианные значения показателя у таких больных были соответственно в 1,7 и 1,3 раза ниже, чем у остальных пациентов основной группы. В случаях нормогликемии, отмеченной у 4 больных в каждой из подгрупп, выделенных в зависимости от вида сахароснижающей терапии, отличия от остальных пациентов с сочетанной патологией были выражены в еще большей степени – в 4,8 и 4,4 раза соответственно для средних и медианных значений содержания ИФР-1 в сыворотке крови. Уровень циркулирующего ИФР-1 при нормогликемии, обусловленной приемом метформина, был минимальным во всех группах и в среднем в 3,8 раза ниже показателя у доноров ( $p = 0,007$ , см. табл. 2, 6).

## Обсуждение

В ходе пилотного исследования нам удалось выявить отличия в содержании ИФР-1 и ИФР-2 в крови и моче, характерные для СД2, НМИ РМП и сочетанной патологии (НМИ РМП и СД2) у больных зрелого и пожилого возраста. Это может в дальнейшем способствовать поиску диагностических и прогностических показателей состояния пациентов с НМИ РМП и коморбидным СД2, связаных с инсулиновой сигнальной системой, а также оптимизации лечения таких больных.

У некоторых пациентов с НМИ РМП, как и у части больных СД2 без онкологической патологии, были отмечены высокие уровни циркулирующих ИФР-1 и ИФР-2, превышавшие максимальные показатели у доноров. При этом в группе больных СД2 без НМИ РМП такие случаи наблюдались чаще, чем у онкоурологических больных контрольной группы, что было особенно выражено в отношении содержания ИФР-2 и обеспечило статистически значимое отличие группы сравнения (СД2) от остальных групп. При сочетании НМИ РМП и СД2, напротив, зарегистрированы невысокие и относительно низкие уровни ИФР-1 и ИФР-2, статистически не отличавшиеся от показателей у доноров. При анализе экскреции ИФР наблюдалась сходная картина, однако в этом случае наиболее высокое содержание ИФР-1 в моче зафиксировано у больных НМИ РМП без коморбидного СД2. Случаи наиболее высокого уровня

ИФР-2 в моче также встречались у онкоурологических больных без СД2, тем не менее в целом этот показатель в данной группе в силу значительной вариабельности статистически значимо не отличался от показателей в других группах. Онкоурологические пациенты контрольной (НМИ РМП) и основной (НМИ РМП и СД2) групп демонстрировали близкие значения содержания ИФР-2 в гомогенатах ткани опухоли. Различие между пациентами в зависимости от наличия коморбидного СД2 по содержанию ИФР-1 в опухоли имело ту же направленность, что и различие в показателях в крови и моче, но не было статистически значимо выражено и ограничивалось главным образом случаями наиболее низких значений показателя при сочетанной патологии. Таким образом, в противоположность отмеченному при отсутствии онкологической патологии, наличие коморбидного СД2 у больных НМИ РМП в большинстве случаев характеризовалось относительно невысоким содержанием ИФР в крови и моче.

На данном этапе исследования не представляется возможным дать развернутую интерпретацию сдвигов в содержании ИФР-1 и ИФР-2 в крови, моче и ткани опухоли, обусловленных сочетанием НМИ РМП и СД2, поскольку за рамками анализа остаются вопросы о связанных формах ИФР-1 и ИФР-2 (с белками семейства IGFBR, рецепторами и другими лигандами), значительно превышающих количество циркулирующих ИФР в свободной форме, об экспрессии и состоянии рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2 в опухоли, перитуморальной зоне и здоровых тканях, чувствительности нормальных и малигнизированных клеток к действию ИФР, а также некоторые другие. Так, более низкий уровень ИФР в крови и моче у части пациентов с коморбидным СД2 по сравнению с показателями у больных СД2 и пациентами с НМИ РМП без диабета мог быть обусловлен усилением их связывания с транспортными белками и активизацией взаимодействия с рецепторами при возросшей потребности в использовании этих факторов в условиях сочетанной патологии. В частности, на правомерность такого объяснения случаев значительно более низкого, чем в группе сравнения (только СД2), содержания ИФР-1 и ИФР-2 в крови пациентов основной группы (НМИ РМП и СД2) указывают сведения о повышенной экспрессии в крови больных разными формами РМП рецептора ИФР-1R, через который реализуются основные эффекты ИФР-1 и ИФР-2 [35], и о ее связи со скоростью прогрессирования и смертностью [36, 37]. При этом было показано, что экспрессия и активация ИФР-1R были более выражены при НМИ РМП, чем в случаях



инвазивного РМП, что позволило авторам рассматривать ингибирование ИФР-1Р в качестве возможного подхода к лечению НМИ РМП [37].

Высокое содержание ИФР в крови и моче некоторых онкоурологических пациентов может отражать наиболее значительную продукцию этих факторов у таких больных и в случае сохранения повышенного показателя в динамике может указывать на наиболее неблагоприятное течение НМИ РМП, обусловленное усиленной пролиферацией малигнизированного уротелия. По нашему мнению, целесообразно проведение дальнейших расширенных динамических исследований, направленных на мониторинг состояния онкоурологических больных с повышенными показателями и уточнение критических значений уровня циркулирующих и экскрегированных ИФР с прогностической целью.

Представляют интерес данные о резко повышенном уровне ИФР-2 и связанном с этим сдвигом отношения ИФР-1/ИФР-2 в крови больных СД2 без НМИ РМП в сторону ИФР-2 по сравнению с этими показателями в остальных группах, а также наличие у них выраженной положительной связи между содержанием ИФР-2 в крови и моче, отсутствовавшей у онкологических больных обеих групп. Такие отличия СД2 от НМИ РМП и сочетанной патологии могли отражать особенности функционирования системы ИФР при данном заболевании. В этой связи возникает вопрос о возможном прогностическом значении соотношения уровней ИФР для выявления скрытого развития НМИ РМП до его клинической манифестации у больных, страдающих СД2.

Основным результатом корреляционного анализа содержания циркулирующих ИФР и маркеров диабета было выявление различий в направленности и выраженности статистической связи между уровнем ИФР-1 и содержанием глюкозы в крови пациентов с сочетанной патологией, получавших терапию метформином, и больных этой же группы, принимавших другие сахароснижающие препараты или получавших инсулинотерапию. Была отмечена сильная положительная корреляция показателей, свидетельствующая о более низком уровне ИФР-1 в крови при эффективной сахароснижающей терапии с помощью препаратов, содержащих метформин. В случае применения других сахароснижающих средств коэффициент Спирмена имел отрицательное значение и не достигал необходимого уровня статистической значимости.

Количественный состав групп был ограничен числом пациентов с первичным НМИ РМП и коморбидным СД2 зрелого и пожилого возраста, поступивших на лечение в отделение онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период проведения исследования (1,5 года), а также доступных для обследования добровольцев того же возраста без онкологической патологии, страдавших СД2. Таким образом, полученные результаты во многом носят предварительный характер и нуждаются в дальнейшем уточнении. Особого внимания, по мнению авторов, заслуживает вопрос о влиянии сахароснижающей терапии метформином на содержание ИФР в крови и течение НМИ РМП. При подтверждении существования сильной положительной связи между уровнем ИФР-1 и содержанием глюкозы в крови у пациентов с НМИ РМП и СД2, принимавших препараты на основе метформина, в исследованиях на более значительном контингенте больных этот результат может указывать на один из возможных механизмов сдерживающего влияния метформина на злокачественный процесс и усилить обоснованность предположения ряда авторов о перспективности использования препаратов на основе метформина в противоопухолевом лечении [5, 38].

## Заключение

У пациентов зрелого и пожилого возраста обоего пола с НМИ РМП и коморбидным СД2, в отличие от больных СД2 без онкологических заболеваний и пациентов с НМИ РМП без СД2, наблюдались преимущественно невысокие уровни ИФР-1 и ИФР-2 в крови и моче, близкие к отмеченным у доноров. В ткани опухоли при сочетанной патологии содержание ИФР статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у больных НМИ РМП без диабета. У пациентов с НМИ РМП и СД2, получавших метформин, в отличие от других обследованных больных и доноров, наблюдалась статистически значимая сильная положительная связь между содержанием ИФР-1 и уровнем глюкозы в крови. В случае нормогликемии у таких пациентов был отмечен минимальный уровень ИФР-1 в крови по сравнению со здоровыми донорами и другими больными. Это может указывать на возможный механизм противоопухолевого действия метформина, однако данная гипотеза нуждается в подтверждении результатами расширенных клинических исследований. ©

<sup>1</sup> Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2023. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11_3) (дата обращения 03.12.2025).



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031100252-6 «Коморбидная патология как модификатор течения злокачественного процесса». Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы Е.М. Атаевой «Специфика содержания некоторых биологических факторов при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, сопряженном с сахарным диабетом 2-го типа», которая является фрагментом исследований по теме указанного госзадания.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

И.В. Каплиева – общее руководство исследованием, концепция и дизайн исследования, комплексный анализ результатов, научное редактирование; Г.В. Жукова – анализ литературы, статистическая обработка данных, анализ результатов, написание текста; Е.М. Атаева – ведение пациентов, сбор первичных результатов, статистическая обработка данных, анализ

и интерпретация результатов исследования, анализ литературы, написание текста; А.Н. Шевченко – курирование клинической части исследования, формирование групп пациентов, комплексный анализ клинических результатов, редактирование текста; Д.А. Швырев – ведение пациентов, анализ клинических результатов, редактирование текста; Л.К. Трепитики – сбор материала и статистическая обработка результатов иммуноферментного анализа, редактирование текста; Ю.А. Петрова – подготовка материала и проведение иммуноферментного анализа, подготовка полученных данных для статистической обработки, редактирование текста; С.Н. Димитриади – ведение пациентов, анализ литературы, редактирование текста; М.А. Коновальчик – гистологическое исследование ткани опухолей, редактирование текста; А.К. Гварамия – оценка статуса онкоурологических пациентов на догоспитальном этапе, больных сахарным диабетом 2-го типа без онкологической патологии, формирование групп пациентов, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

1. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. 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.
2. Lero MW, Shaw LM. 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.
3. Кит ОИ, Франциянц ЕМ, Харагезов ДА, Бандовкина ВА, Черярина НД, Погорелова ЮА, Лазутин ЮН, Милакин АГ, Лейман ИА, Статешный ОН. Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших Covid-19 различной степени тяжести. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2023;4(1):23–33. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-3.  
Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Bandochkina VA, Cheryarina ND, Pogorelova YuA, Lazutin YuN, Milakin AG, Leyman IA, Stateshny ON. [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. Russian. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-3.
4. Cignarelli A, Genchi VA, 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. Cosmin Stan M, Paul D. Diabetes and cancer: A twisted bond. *Oncol Rev*. 2024;18:1354549. doi: 10.3389/or.2024.1354549.
6. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(6):R321–R339. doi: 10.1530/ERC-13-0231.
7. Rosendahl AH, Björner S, Yglad Rödrström M, Jirström K, Borgquist S, Ingvar C, Pollak MN, Jernström H. Pre- and postoperative circulating IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-7 levels in relation to endocrine treatment and breast cancer recurrence: A nested case-control study. *Front Oncol*. 2021;11:626058. doi: 10.3389/fonc.2021.626058.
8. Werner H, LeRoith D. Hallmarks of cancer: The insulin-like growth factors perspective. *Front Oncol*. 2022;12:1055589. doi: 10.3389/fonc.2022.1055589.
9. Serel TA, Turan T, Soyupek S, Aybek Z, Perk H. Urine and serum free IGF-1 levels in patients with bladder cancer: A brief report. *Urol Res*. 2003;31(5):297–299. doi: 10.1007/s00240-003-0335-0.
10. Герштейн ЕС, Николаев АН, Короткова ЕА, Делекторская ВВ, Головков ДА. Инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови больных колоректальным раком. *Молекулярная медицина*. 2014;(1):28–32.  
Gershtein ES, Nikolayev AN, Korotkova EA, Delektorskaya VV, Golovkov DA. [Inulin-like growth factors in serum of colorectal cancer patient]. *Molekulyarnaya Meditsina (Molecular medicine)*. 2014;(1):28–32. Russian.
11. AbdiWhab HM, Al-Saffar A, Mahdi OA, Alameri RB. The impact of insulin resistance and glycaemic control on insulin-like growth factor-1 in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024;10(1):36. doi: 10.1186/s40842-024-00202-8.
12. Khan I, Kamal A, Akhtar S. Diabetes driven oncogenesis and anticancer potential of repurposed antidiabetic drug: A systemic review. *Cell Biochem Biophys*. 2024;82(3):1907–1929. doi: 10.1007/s12013-024-01387-6.
13. Hu Y, Zhang X, Ma Y, Yuan C, Wang M, Wu K, Tabung FK, Tobias D, Hu FB, Giovannucci E, Song M. Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: A prospective study in two US cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(4):381–389. doi: 10.1093/jnci/djaa141.
14. Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:800995. doi: 10.3389/fendo.2022.800995.
15. Ling S, Zaccardi F, Issa E, Davies MJ, Khunti K, Brown K. Inequalities in cancer mortality trends in people with type 2 diabetes: 20 year population-based study in England. *Diabetologia*. 2023;66(4):657–673. doi: 10.1007/s00125-022-05854-8.
16. Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia*. 2011;54(8):2009–2015. doi: 10.1007/s00125-011-2171-z.
17. Lu Y, Tao J. Diabetes mellitus and obesity as risk factors for bladder cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:699732. doi: 10.3389/fendo.2021.699732.
18. Ladukas A, Patasius A, Kincius M, Drevinskaite M, Jonusas J, Linkeviciute-Ulinskiene D, Zabu-liene L, Smalyte G. Risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective population-based cohort study in Lithuania. *Cancer Causes Control*. 2025;36(1):21–25. doi: 10.1007/s10552-024-01911-2.
19. Li Y, Hendryx MS, Xun P, He K, Shadyab AH, Pan K, Qi L, Luo J. The association between type 2 diabetes mellitus and bladder cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2020;31(5):503–510. doi: 10.1007/s10552-020-01294-0.
20. Bogumil D, Cortessis VK, Wilkens LR, Le Marchand L, Haiman CA, Maskarinec G, Setiawan VW. Interethnic differences in bladder cancer incidence and the association between type 2 diabetes and bladder cancer in the multi-ethnic cohort study. *Cancer Res Commun*.



- 2023;3(5):755–762. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0288.
21. Malhotra B, Hiteshi P, Khalkho P, Malik R, Bhadada SK, Bhansali A, Shafiq N, Malhotra S, Kumar N, Rajput R, Rastogi A. Bladder cancer with pioglitazone: A case-control study. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(11):102637. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102637.
22. Newton CC, Gapstur SM, Campbell PT, Jacobs EJ. Type 2 diabetes mellitus, insulin-use and risk of bladder cancer in a large cohort study. *Int J Cancer.* 2013;132(9):2186–2191. doi: 10.1002/ijc.27878.
23. Huang WL, Huang KH, Huang CY, Pu YS, Chang HC, Chow PM. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: A retrospective study. *BMC Urol.* 2020;20(1):117. doi: 10.1186/s12894-020-00684-5.
24. Zhang Y, Gao C, Cao F, Wu Y, Chen S, Han X, Mo J, Qiu Z, Fan W, Zhou P, Shen L. Pan-cancer analysis of IGF-1 and IGF-1R as potential prognostic biomarkers and immunotherapy targets. *Front Oncol.* 2021;11:755341. doi: 10.3389/fonc.2021.755341.
25. Xie QX, Lin XC, Zhang MF, Han CX, Guo YH. [Expression of IGF-I and IGF-1R in bladder cancer]. *Ai Zheng.* 2004;23(6):707–709. Chinese.
26. Lin C, Travis RC, Appleby PN, Tipper S, Weiderpass E, Chang-Claude J, Gram IT, Kaaks R, Kiemeny LA, Ljungberg B, Tumino R, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Manciniveri FR, Severi G, Trichopoulos A, Masala G, Sacerdote C, Agnoli C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Salamanca-Fernández E, Chirlaque MD, Ardanaz E, Dorronsoro M, Menéndez V, Luján-Barroso L, Liedberg F, Freisling H, Gunter M, Aune D, Cross AJ, Riboli E, Key TJ, Perez-Cornago A. Pre-diagnostic circulating insulin-like growth factor-I and bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2018;143(10):2351–2358. doi: 10.1002/ijc.31650.
27. Xu WW, Li B, Guan XY, Chung SK, Wang Y, Yip YL, Law SY, Chan KT, Lee NP, Chan KW, Xu LY, Li EM, Tsao SW, He QY, Cheung AL. Cancer cell-secreted IGF2 instigates fibroblasts and bone marrow-derived vascular progenitor cells to promote cancer progression. *Nat Commun.* 2017;8:14399. doi: 10.1038/ncomms14399.
28. Rasti A, Khalili M, Fakhr Yasseri AM, Nasirian N, Shirkoohi R, Nowroozi MR, Modarressi MH. Evaluation of IGF2, KRT14, and KRT20 as urinary biomarkers in patients with bladder cancer. *Rep Biochem Mol Biol.* 2023;11(4):710–719. doi: 10.52547/rbmb.11.4.710.
29. Wu H, Li Y, Cui H, Wu W, Yang H, Yang X, Wang Y, Li P. IGF2/IGF2R expression in urothelial bladder cancer and its implications for tumor recurrence and prognosis. *Int J Clin Exp Med.* 2017; 10(1):881–888.

## Features of insulin like growth factor levels in biological fluids and tumor tissue in patients with non muscle invasive bladder cancer and type 2 diabetes mellitus

I.V. Kaplieva<sup>1</sup> • G.V. Zhukova<sup>1</sup> • E.M. Ataeva<sup>1</sup> • A.N. Shevchenko<sup>1</sup> • D.A. Shvyrev<sup>1</sup> • L.K. Trepitaki<sup>1</sup> • Yu.A. Petrova<sup>1</sup> • S.N. Dimitriadi<sup>1</sup> • M.A. Konovalchik<sup>1</sup> • A.K. Gvaramiya<sup>1</sup>

**Background:** Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) is characterized by high prevalence and a high recurrence rate. Data on the association of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with the risk and prognosis of bladder cancer are conflicting. Understanding the effect of comorbid T2DM on the insulin signaling system in NMIBC patients may improve the diagnostic work-up and optimize anti-tumor treatment.

**Aim:** To identify differences in the levels of insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF-1 and IGF-2) in blood, urine and tumor tissue between patients with NMIBC and T2DM, patients with NMIBC without T2DM, patients with T2DM without cancer, and healthy controls (donors).

**Methods:** This pilot single-center cross-sectional comparative study included 20 newly diagnosed NMIBC patients with comorbid T2DM (middle-aged and elderly) hospitalized from September 2022 to May 2024. IGF-1 and IGF-2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in serum and urine samples collected before surgery, and in tumor tissue homogenates. The results were compared with those from 20 NMIBC patients without T2DM, 12 outpatients with T2DM without cancer,

and 10 healthy donors examined during the same period. Blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) levels were determined in all subjects.

**Results:** In NMIBC patients with T2DM, the blood IGF-1 level did not exceed the median value of the donor group (589 ng/mL) in 18 out of 20 cases and was on average two-fold lower than in T2DM patients without cancer ( $p < 0.001$ ). In 25% (5/20) of NMIBC patients and 50% (6/12) of T2DM patients, the blood IGF-1 level exceeded the maximum donor value (998 ng/mL). Blood IGF-2 levels were higher in T2DM patients than in all other groups ( $p < 0.001$ ), whereas the other groups did not differ from each other. The NMIBC group showed the highest variability in circulating IGF-2 (coefficient of variation 273%) and included isolated cases with levels close to those observed in T2DM patients. Urinary IGF-1 excretion in NMIBC patients with T2DM did not differ from that in donors and was on average four-fold lower than in NMIBC patients without diabetes ( $p = 0.003$ ). Tumor tissue IGF levels did not differ between patients with and without diabetes.

In NMIBC patients with T2DM receiving metformin, a positive correlation was found between blood IGF-1 and glucose levels (Spearman's rank

correlation coefficient +0.803,  $p = 0.034$ ), and their blood IGF-1 level was on average 1.7-fold lower than in other patients of this group ( $p = 0.047$ ). In normoglycemic cases on metformin, the blood IGF-1 level was the lowest, on average 3.8-fold below donor values ( $p = 0.007$ ).

**Conclusion:** In middle-aged and elderly patients of both sexes with NMIBC and comorbid T2DM, in contrast to T2DM patients without cancer and NMIBC patients without T2DM, relatively low blood and urine IGF-1 and IGF-2 levels were observed, close to those in donors, and tumor IGFs levels did not differ from control values. In NMIBC patients with T2DM receiving metformin, unlike other patients and donors, a strong positive correlation between blood IGF-1 and glucose levels was found. In normoglycemic patients on metformin, the blood IGF-1 level was the lowest among all patients and donors. This may indicate a possible mechanism of the antitumor effect of metformin, but this observation requires confirmation in larger clinical studies.

**Key words:** non-muscle-invasive bladder cancer, type 2 diabetes mellitus, insulin signaling system, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2, hypoglycemic agents, metformin



30. Wang Y, Song W, Feng C, Wu S, Qin Z, Liu T, Ye Y, Huang R, Xie Y, Tang Z, Wang Q, Li T. Multi-omics analysis unveils the predictive value of IGF2BP3/SPHK1 signaling in cancer stem cells for prognosis and immunotherapeutic response in muscle-invasive bladder cancer. *J Transl Med.* 2024;22(1):900. doi: 10.1186/s12967-024-05685-8.
31. Tokuyama N, Saito A, Muraoka R, Matsubara S, Hashimoto T, Satake N, Matsubayashi J, Nagao T, Mirza AH, Graf HP, Cosatto E, Wu CL, Kuroda M, Ohno Y. Prediction of non-muscle invasive bladder cancer recurrence using machine learning of quantitative nuclear features. *Mod Pathol.* 2022;35(4):533–538. doi: 10.1038/s41379-021-00955-y.
32. 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;20(1):48. doi: 10.1186/s12911-020-1063-x.
33. Гржибовский АМ. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека.* 2008;(3):50–58. Grijbovsky AM. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka.* 2008;(3):50–58. Russian.
34. Милюков ВЕ, Жарикова ТС. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях. *Клиническая медицина.* 2015;93(11):5–11. Milyukov VE, Zharikova TS. [Criteria for the formation of age groups of patients in clinical studies]. *Clinical Medicine.* 2015;93(11):5–11. Russian.
35. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13(4):113–170. doi: 10.1016/s1096-6374(03)00038-8.
36. Gonzalez-Roibon N, Kim JJ, Faraj SF, Chau A, Bezerra SM, Munari E, Ellis C, Sharma R, Keizman D, Bivalacqua TJ, Schoenberg M, Eisenberger M, Carducci M, Netto GJ. Insulin-like growth factor-1 receptor overexpression is associated with outcome in invasive urothelial carcinoma of urinary bladder: A retrospective study of patients treated using radical cystectomy. *Urology.* 2014;83(6):1444.e1–1446.e1. doi: 10.1016/j.urol.2014.01.028.
37. Neuzillet Y, Chapeaublanc E, Krucker C, De Koninck L, Lebret T, Radvanyi F, Bernard-Pierrot I. IGF1R activation and the in vitro antiproliferative efficacy of IGF1R inhibitor are inversely correlated with IGF1R expression in bladder cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):636. doi: 10.1186/s12885-017-3618-5.
38. Берштейн ЛМ. Метформин и онкологическая заболеваемость. *Сахарный диабет.* 2010;13(3):66–70. doi: 10.14341/2072-0351-5491. Bershtein LM. [Metformin and cancer mortality]. *Diabetes mellitus.* 2010;13(3):66–70. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-5491.

**For citation:** Kaplieva IV, Zhukova GV, Ataeva EM, Shevchenko AN, Shvyrev DA, Trepitaki LK, Petrova YuA, Dimitriadi SN, Konovalchik MA, Gvaramiya AK. Features of insulin-like growth factor levels in biological fluids and tumor tissue in patients with non-muscle-invasive bladder cancer and type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(6):327–340. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-029.

Received February 18, 2025; revised November 18, 2025; accepted for publication December 3, 2025

#### Funding

This work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121031100252-6 "Comorbid pathology as a modifier of malignant tumor course". The study was performed as part of the dissertation work of E.M. Ataeva "Specific features of certain biological factors in non-muscle-invasive bladder cancer associated with type 2 diabetes mellitus", which is a fragment of research under the above state assignment.

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

#### Authors' contribution

I.V. Kaplieva, general management, the study concept and design, data analysis, text editing; G.V. Zhukova, literature analysis, statistical analysis, data analysis, text writing; E.M. Ataeva, patient management, primary data collection, statistical analysis, data analysis and interpretation, literature analysis, text writing; A.N. Shevchenko, clinical supervision, patient group recruitment, analysis of clinical results, text editing; D.A. Shvyrev, patient management, analysis of clinical results, text editing; L.K. Trepitaki and Yu.A. Petrova, enzyme-linked immunosorbent assay, text editing; S.N. Dimitriadi, patient management, literature analysis, text editing; M.A. Konovalchik, histological examination, text editing; A.K. Gvaramiya, assessment of the status of urological cancer patients at the pre-hospital stage, management of type 2 diabetes patients without cancer, patient group recruitment, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Irina V. Kaplieva** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>. E-mail: kaplirina@yandex.ru

**Galina V. Zhukova** – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219> ☒ 63 14-ya Liniya ul., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation. E-mail: galya\_57@mail.ru

**Elena M. Ataeva** – Postgraduate Student, Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2642-6295>. E-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru

**Alexey N. Shevchenko** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>. E-mail: alexshew@mail.ru

**Dmitriy A. Shvyrev** – MD, PhD, Oncologist, Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-4257>. E-mail: dima2410@bk.ru

**Lidia K. Trepitaki** – PhD (in Biol.), Research Fellow, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>. E-mail: legolab69@yandex.ru

**Yulia A. Petrova** – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>. E-mail: flora-73@yandex.ru

**Sergey N. Dimitriadi** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Oncologist, Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>. E-mail: dimitriadi@yandex.ru

**Maria A. Konovalchik** – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Tumor Immunophenotyping<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>. E-mail: mariya\_konovalchik@mail.ru

**Astanda K. Gvaramiya** – MD, PhD, Oncologist, Consultative and Diagnostic Department<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3546-6014>. E-mail: super.gormon@yandex.ru

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Oncology; 63 14-ya Liniya ul., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation