

Молекулярно-генетические предикторы развития злокачественных новообразований при сахарном диабете 2-го типа

И.А. Беляева¹, А.К. Овсянникова², Д.Ю. Зубарева³, О.Д. Рымар²

¹ ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия;

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия
aknikolaeva@bk.ru

Аннотация

В обзоре обсуждаются вопросы, связанные с ассоциацией сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и злокачественных новообразований. Приведены данные многоцентровых исследований США, Китая, Канады о повышенном риске злокачественных новообразований у лиц с СД 2, выявлены возможные механизмы их совместного развития. Рассмотрены рак молочной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, холангиокарцинома, рак мочевыводящих путей как наиболее частые локализации злокачественных новообразований у лиц с СД 2. Обсуждены проблемы и перспективы разработки общих генетических маркеров в развитии данных нозологий. Проблема взаимоотношения СД 2 и злокачественных новообразований изучается давно, показана высокая корреляция между этими двумя на первый взгляд не связанными патологиями. Гиперинсулинемия, хроническое воспаление и гипергликемия, часто наблюдаемые у лиц с СД 2, могут привести к увеличению роста опухоли.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования, генетические предикторы, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, холангиокарцинома, рак мочевыводящих путей.

Для цитирования: Беляева И.А., Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю., Рымар О.Д. Молекулярно-генетические предикторы развития злокачественных новообразований при сахарном диабете 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 56–59. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0025

Molecular-genetic predictors of malignant neoplasms in type 2 diabetes mellitus

Irina A. Belyaeva¹, Alla K. Ovsyannikova², Dar'ya Yu. Zubareva³, Oksana D. Rymar²

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

² Research Institution of Internal and Preventive Medicine – branch of The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
aknikolaeva@bk.ru

Abstract

The review is dedicated to issues that are related to type 2 diabetes mellitus and malignant neoplasms. The data of multicenter studies of the USA, China, Canada, regarding the increased risk of malignant neoplasms for people with type 2 diabetes mellitus is presented, the presumptive mechanisms are indicated. Breast cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, cholangiocarcinoma, and urinary tract cancer are considered as the most frequent localizations of malignant neoplasms for people with type 2 diabetes mellitus. The problems and prospects for the development of genetic markers are discussed. The problem of interrelationship between type 2 diabetes mellitus and malignant neoplasms had attracted the attention of researchers for a long time; a high correlation has been shown between these two pathologies. Hyperinsulinemia, chronic inflammation, and hyperglycemia often observed in individuals with type 2 diabetes mellitus can lead to increased tumor growth.

Key words: diabetes mellitus type 2, malignant neoplasms, genetic markers, breast cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, cholangiocarcinoma, urinary tract cancer.

For citation: Belyaeva I.A., Ovsyannikova A.K., Zubareva D.Yu., Rymar O.D. Molecular-genetic predictors of malignant neoplasms in type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 56–59. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0025

В настоящее время во всем мире изучается связь между сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и злокачественными новообразованиями (ЗНО). Показано, что гиперинсулинемия, гипергликемия и хроническое воспаление, которые часто наблюдаются у лиц с СД 2, могут привести к усилению роста опухоли. Однако, несмотря на множество исследований в данной области, молекулярно-

но-генетические механизмы, обуславливающие одновременное развитие и взаимовлияние этих двух нозологий, не полностью понятны [1–3].

Первые исследования, показывающие особенности клеточного метаболизма новообразований при СД 2, проводились достаточно давно. В начале 1920-х годов Отто Варбург продемонстрировал уникальную особен-

ность раковых клеток, а именно повышенное поглощение глюкозы и секрецию молочной кислоты даже в присутствии кислорода. Однако это открытие привело ученого к ложным выводам. Полагая, что причина канцерогенеза заключается в нарушении клеточного дыхания, он утверждал, что открытый им эффект является первопричиной заболевания [4]. Позже было установлено, что открытый им «эффект Варбурга» является лишь следствием. В связи с выявленными особенностями катаболизма опухолевых клеток исследователи заинтересовали поведение клеток в условиях гипергликемии. Установлено, что гипергликемия ускоряет опухолевую прогрессию за счет усиления пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток [5]. Длительная гипергликемия приводит к выработке широкого спектра провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухолей α , циклооксигеназа-2. Эти факторы тесно связаны с развитием опухолей, могут стимулировать экспрессию онкогенов, способствовать пролиферации опухолевых клеток, ингибировать апоптоз и даже индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход [6, 7].

Таким образом, проблема взаимоотношения СД 2 и ЗНО является актуальным аспектом в эндокринологии и онкологии и требует более детального изучения на молекулярно-генетическом уровне. Для выделения генов-кандидатов, которые могут приводить к одновременному развитию этих двух нозологий, необходимо выявить наиболее частые локализации ЗНО при СД.

Частые локализации ЗНО при СД 2. Большое значение исследователи выделяют взаимосвязи позднего развития СД 2 и рака молочной железы (РМЖ). Был определен 20% риск развития РМЖ у лиц с СД 2, при этом на фоне инсулинотерапии риск был более высокий, чем при приеме пероральных сахароснижающих препаратов, а при использовании метформина – значительно меньше [8, 9]. Наибольшая корреляция определяется для жительниц Европы (отношение шансов – ОШ 1,88; 95% доверительный интервал – ДИ 1,56–2,25), в меньшей степени Америки (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,12–1,20), для Азии взаимосвязь минимальна [10]. Неконтролируемая гипергликемия также является независимым предиктором повреждения ДНК, неопластической трансформации клеток молочной железы [11] и увеличения пролиферации клеток РМЖ [7].

СД 2 является фактором риска и проявлением рака поджелудочной железы (РПЖ) [12]. Имеются многочисленные данные по ассоциации РПЖ и СД 2. В метаанализе, включающем 35 когортных исследований, суммарный риск составлял 1,93 (ДИ 95%), при этом риск не имел связи с географическим месторасположением, полом, употреблением алкоголя, индексом массы тела и курения [13]. Однако это исследование выявило обратную корреляцию между стажем диабета и риском рака; наибольший риск РПЖ был обнаружен в течение первого года заболеваний, что заставляет пересмотреть причинно-следственные связи. Появилась теория «обратной причины», основываясь на которой, рак предшествует диа-

бету, являясь первым его клиническим проявлением [14]. В ходе исследования университета Ротчестера, штат Массачусетс, была изучена когорта более 2 тыс. пациентов с установленным впервые диагнозом РПЖ. Выяснилось, что за $6,2 \pm 0,7$ мес до дебюта РПЖ пациентам был выставлен диагноз СД 2 в соответствии с рекомендациями Национальной группы по изучению диабета (National Diabete Data Groupe). Исследователи пришли к выводу, что РПЖ был причиной нарушений гомеостаза глюкозы, и при установлении диагноза СД 2 необходимо внимательно изучать наследственный анамнез, обращать внимание на индекс массы тела и другие факторы риска. Однако стаж диабета более 10 лет также был ассоциирован с высоким риском развития РПЖ [13]. Изучение и формирование молекулярно-генетических маркеров значительно облегчит задачу скрининга и дифференциально-диагноза РПЖ.

Колоректальный рак (КРР) является одной из самых актуальных проблем современной онкологии. Риск КРР был оценен на 27% выше у пациентов с СД 2, чем в контрольной группе лиц с нормогликемией [15]. Наличие СД 2 в анамнезе также негативно сказывается на прогнозе – выживаемость при КРР будет на 5 лет меньше [16]. Гипергликемия и резистентность к инсулину были предположены в качестве основных механизмов, связывающих СД 2 и КРР. Инсулин может напрямую стимулировать рост и митотическую активность раковых клеток и косвенно влиять на канцерогенез, увеличивая биодоступность инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [17], который оказывает митогенное и антиапоптотическое действие на клетки КРР. Кроме того, инсулин и ИФР-1 также участвуют в развитии устойчивости к химиотерапевтическим лекарственным средствам [18]. Было высказано предположение, что замедление кишечной перистальтики и запор, которые чаще встречаются у лиц с СД 2, могут привести к длительному воздействию токсинов на слизистую оболочку толстой кишки и потенциальных канцерогенов [19].

Среди новообразований органов мочевыводящей системы наибольшую корреляцию с СД 2 показали карцинома почки и мочевого пузыря. Пациенты с СД 2 обладали повышенным риском развития рака мочевого пузыря и худшим прогнозом [20]. Нецелевые значения показателей углеводного обмена ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$) увеличивают риск не только последующего рецидива рака мочевого пузыря, но и ранних постоперационных осложнений [21]. Частые сопутствующие заболевания при СД 2, такие как гипертоническая болезнь и диабетические осложнения (диабетическая нефропатия с исходом в терминальную почечную недостаточность), могут также увеличить риск развития рака почки. Нарушение экскреторной функции почек при хронической болезни почек (ХБП) приводит к более высоким уровням циркулирующих канцерогенов, токсинов и подавлению иммунитета: факторам, которые могут лежать в основе патогенетического механизма рака почки при ХБП [22]. Риск инфекции мочевыводящих путей повышен при СД 2 и также связан с развитием рака мочевого пузыря [23].

СД 2 также ассоциируется с повышенным риском развития холангиокарциномы (ХГЦ) [24]. В некоторых исследованиях СД 2 считался независимым фактором риска развития желчнокаменной болезни [25], которая является одним из основных факторов риска развития ХГЦ. Воспалительные цитокины, продуцируемые жировыми тканями, такие как интерлейкин-6, белок-хемоаттрактант моноцитов и ингибитор активатора плазминогена-1, могут играть важную роль в канцерогенезе, прогрессировании рака и плохом прогнозе. Это могут быть механизмы, которые при СД 2 способствуют прогрессии ХГЦ [26].

Гены, ассоциированные с СД 2 и ЗНО. С помощью полногеномного исследования GWAS (Genom-Wide Association Study) в 2010 г. выявлено 75 генов предрасположенности к СД 2 [27], однако уже через 2 года появились данные о том, что таких генов более 100 [28]. Вопреки такому большому количеству генов-предикторов исследователи пытаются выявить гены-кандидаты развития СД 2 и ЗНО. Так, изучение гена *UBE2E2* (Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 E2) представляет научный интерес с обеих сторон, он экспрессируется в поджелудочной железе, печени, жировой ткани и в инсулин-секретирующих клетках. Согласно ряду исследований, однонуклеотидные полиморфизмы гена *UBE2E2* (rs6780569, rs7612463, rs9812056) связаны с повышенным риском развития СД 2 у жителей Японии, Кореи и Китая [29]. Показано, что специфические варианты строения гена *UBE2E2* связаны с повышенным риском развития мелкоклеточного рака легкого и СД 2. Определено, что ген *UBE2E2* участвует в процессе канцерогенеза и может быть использован в качестве одного из биомаркеров метастазов аденокарциномы легких [30].

ADAMTS9 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 9) участвует в расщеплении протеогликанов, контроле формы органов во время внутриутробного развития и ингибировании ангиогенеза, широко экспрессируется, в том числе в скелетных мышцах и поджелудочной железе. Однонуклеотидный полиморфизм rs4607103 связан с повышенным риском СД 2 [31]. Длинные некодирующие РНК *ADAMTS9* играют важную роль в развитии и прогрессии рака мочевого пузыря [32]. Частота метилирования промотора *ADAMTS9* при первичном РПЖ и при КРР была значительно выше, чем в нормальных тканях [33].

CDKN2A (Cyclin dependent kinase inhibitor 2A) влияет на риск развития СД 2 с помощью как островковых, так и не

островковых механизмов [31]. Кроме этого, изменения в *CDKN2A* являются ранними предикторами развития РПЖ [34]. Гиперметилирование промотора *CDKN2A* было описано в 12–51% случаев КРР и являлось неблагоприятным прогностическим фактором [35]. Метилирование *CDKN2A* не было обнаружено ни в одной нормальной слизистой оболочке желудка; однако промотор *CDKN2A* был метилирован в 30,4% образцов рака желудка, с 35,0% метилирования при диффузном типе и 26,9% при раке кишечного типа [36]. Метилирование промотора *CDKN2A* было связано с повышенным риском ГЦК, что потенциально может быть маркером развития ГЦК [37].

IGF1R (Insulin like growth factor 1 receptor) избыточно экспрессируется в большинстве злокачественных тканей, где он действует как антиапоптотический агент, усиливая выживание клеток. *IGF-1R* может играть важную роль в канцерогенезе и росте опухоли у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и с СД 2 [38]. Экспрессия *IGF1R* в эпителиальных клетках была связана с повышенным риском последующего РМЖ [39]. Однонуклеотидная последовательность rs16128 может выступать в качестве фактора стимулирования в патогенезе рака желудка [40]. *IGF1R* был связан с пограничным повышенным риском летального рака простаты [41].

NOTCH2 (Notch receptor 2) функционирует в качестве рецептора для мембраносвязанных лигандов и стимулирует развитие сосудов, почек и печени. Измененная экспрессия гена *NOTCH2* может участвовать в патогенезе СД 2, а также в развитии микрососудистых осложнений [42]. Экспрессия тесно связана с КРР и обуславливает ускорение роста опухоли [43]. Однонуклеотидный полиморфизм rs11249433 ассоциирован с РМЖ [44, 45].

Заключение

В связи с растущей пандемией хронических неинфекционных заболеваний понимание того, как гипергликемия способствует неопластической трансформации, и поиск генетических предикторов развития ЗНО при СД 2 поможет разработать персонализированный и эффективный подход к профилактике и лечению. Необходимы глобальные исследования по изучению генетических предикторов СД 2 и ЗНО, особенно при ХГЦ, КРР, РМЖ, РПЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Hope C, Robertshaw A, Cheung K L et al. Relationship Between HbA1c and Cancer in People With or Without Diabetes: A Systematic Review. *Diabet Med* 2016; 33 (8): 1013–25. DOI: 10.1111/dme.13031
- Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev* 2015; 95 (3): 727–48. DOI: 10.1152/physrev.00030.2014
- Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the Management of People With Diabetes and Cancer. *Diabet Med* 2019; 36 (7): 795–802. DOI: 10.1111/dme.13919
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123 (3191): 309–14. DOI: 10.1126/science.123.3191.309
- Li W, Zhang X, Sang H et al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38 (1): 327. DOI: 10.1186/s13046-019-1309-6
- Joshi S, Liu M, Turner N. Diabetes and its link with cancer: providing the fuel and spark to launch an aggressive growth regime. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 390863. DOI: 10.1155/2015/390863
- Hou Y, Zhou M, Xie J et al. High glucose levels promote the proliferation of breast cancer cells through GTPases. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 429–36. DOI: 10.2147/BCTT.S135665
- Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer* 2012; 19:793–803. DOI: 10.1530/ERC-12-0242
- Linkeviciute-Ulinskiene D, Patasius A, Zabuliene L et al. Increased Risk of Site-Specific Cancer in People with Type 2 Diabetes: A National Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (1): 246. DOI: 10.3390/ijerph17010246

10. Liao S, Li J, Wei W et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12 (4): 1061–5.
11. Yuasa K, Aoki N, Hijikata T. JAZF1 promotes proliferation of C2C12 cells, but retards their myogenic differentiation through transcriptional repression of MEF2C and MRF4—Implications for the role of Jazf1 variants in oncogenesis and type 2 diabetes. *Exp Cell Res* 2015; 336 (2): 287–97. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.06.009
12. De Souza A, Irfan K, Masud F, Saif MW. Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. *JOP* 2016; 17 (2): 144–8.
13. Ben Q, Xu M, Ning X et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47 (13): 1928–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.03.003
14. Grote VA, Rohrmann S, Nieters A et al. Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Diabetologia* 2011; 54 (12): 3037–46. DOI: 10.1007/s00125-011-2316-0
15. Gonzalez N, Prieto I, Del Puerto-Nevado L et al. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget* 2017; 8 (11): 18456–85. DOI: 10.18632/oncotarget.14472
16. Zhu B, Wu X, Wu B et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0176068. DOI: 10.1371/journal.pone.0176068
17. Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 919–25. DOI: 10.1136/jech-2018-210651
18. Vigneri PG, Tirrò E, Pennisi MS et al. The insulin/IGF system in colorectal cancer development and resistance to therapy. *Front Oncol* 2015; 5: 230. DOI: 10.3389/fonc.2015.00230
19. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J National Cancer Institute* 2005; 97 (22): 1679–87. DOI: 10.1093/jnci/dji375
20. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (46): e8588. DOI: 10.1097/MD.00000000000008588
21. Tai YS, Chen CH, Huang CY et al. Diabetes mellitus with poor glycemic control increases bladder cancer recurrence risk in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31 (3): 307–14. DOI: 10.1002/dmrr.2614
22. Russo P. End stage and chronic kidney disease: associations with renal cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 28. DOI: 10.3389/fonc.2012.00028
23. El-Mosalamy H, Salman TM, Ashmawey AM, Osama N. Role of chronic E. coli infection in the process of bladder cancer—an experimental study. *Infectious Agents and Cancer* 2012; 7: 19. DOI: 10.1186/1750-9378-7-19
24. Huang YJ, Wu AT, Chiou HY et al. Interactive role of diabetes mellitus and female sex in the risk of cholangiocarcinoma: A population-based nested case-control study. *Oncotarget* 2017; 8 (4): 6642–51. DOI: 10.18632/oncotarget.14254
25. Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN, Siemiatycki J. Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int J Cancer* 2006; 118 (8): 2105–09. DOI: 10.1002/ijc.21600
26. Li J, Han T, Xu L, Luan X. Diabetes mellitus and the risk of cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis. *Prz Gastroenterol* 2015; 10 (2): 108–17. DOI: 10.5114/pg.2015.49004
27. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Annals NY Acad Sci* 2010; 1212: 59–77. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x
28. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *J Diabetes Metab* 2012; 3 (198): 6948. DOI: 10.4172/2155-6156.1000198
29. Dmitriev AA, Kashuba VI, Haraldson K et al. Genetic and epigenetic analysis of non-smallcell lung cancer with Notl-microarrays. *Epigenetics* 2012; 7 (5): 502–13. DOI: 10.4161/epi.19801
30. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Can Treat Rev* 2018; 70: 98–111. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.004
31. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40 (5): 638–45. DOI: 10.1038/ng.120
32. Zhu N, Hou J, Wu Y et al. Integrated analysis of a competing endogenous RNA network reveals key lncRNAs as potential prognostic biomarkers for human bladder cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (35): e11887. DOI: 10.1097/MD.00000000000011887
33. Dubail J, Aramaki-Hattori N, Bader HL et al. A new Adams9 conditional mouse allele identifies its non-redundant role in interdigital web regression. *Genesis* 2008; 52 (7): 702–12. DOI: 10.1002/dvg.22784
34. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388 (10039): 73–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0
35. Xing X, Cai W, Shi H et al. The prognostic value of CDKN2A hypermethylation in colorectal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2013; 108 (12): 2542–8. DOI: 10.1038/bjc.2013.251
36. Lima EM, Leal MF, Burbano RR et al. Methylation status of ANAPC1, CDKN2A and TP53 promoter genes in individuals with gastric cancer. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41 (6): 539–43. DOI: 10.1590/s0100-879x2008000600017
37. Zhou Y, Wang XB, Qiu XP et al. CDKN2A promoter methylation and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42 (6): 529–541. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.07.003
38. Yan Y, Hu F, Wu W et al. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (12): e6393. DOI: 10.1097/MD.0000000000006393
39. Tamimi RM, Colditz GA, Wang Y et al. Expression of IGF1R in normal breast tissue and subsequent risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128 (1): 243–50. DOI: 10.1007/s10549-010-1313-1
40. Jiang H, Wang H, Ge F et al. The Functional Variant in the 3'UTR of IGF1 with the Risk of Gastric Cancer in a Chinese Population. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36 (3): 884–92. DOI: 10.1159/000430263
41. Ahearn TU, Peisch S, Pettersson A et al. Transdisciplinary Prostate Cancer Partnership (ToPCaP). Expression of IGF/insulin receptor in prostate cancer tissue and progression to lethal disease. *Carcinogenesis* 2018; 39 (12): 1431–7. DOI: 10.1093/carcin/bgy112
42. Rasheed MA, Kantoush N, Abd El-Ghaffar N et al. Expression of JAZF1, ABCC8, KCNJ11 and Notch2 genes and vitamin D receptor polymorphisms in type 2 diabetes, and their association with microvascular complications. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017; 8 (6): 97–108. DOI: 10.1177/2042018817708910
43. Chu D, Zheng J, Wang W et al. Notch2 expression is decreased in colorectal cancer and related to tumor differentiation status. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (12): 3259–66. DOI: 10.1245/s10434-009-0655-6
44. Fu YP, Edvardsen H, Kaushiva A, Arhancet JP. NOTCH2 in breast cancer: association of SNP rs11249433 with gene expression in ER-positive breast tumors without TP53 mutations. *Mol Cancer* 2010; 9: 113. DOI: 10.1186/1476-4598-9-113
45. Mazur PK, Einwächter H, Lee M et al. Notch2 is required for progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (30): 13438–43. DOI: 10.1073/pnas.1002423107

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Беляева Ирина Александровна – мл. науч. сотр. сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН

Irina A. Belyaeva – Res. Assist., Federal research center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Овсянникова Алла Константиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Alla K. Ovsyannikova – Cand. Sci. (Med.), Research Institution of Internal and Preventive Medicine. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Зубарева Дарья Юрьевна – студент 5 курса медицинского факультета, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Dar'ya Yu. Zubareva – Student, Novosibirsk State University

Рымар Оксана Дмитриевна – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. с возложением обязанностей зав. лаб. клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Oksana D. Rymar – D. Sci. (Med.), Research Institution of Internal and Preventive Medicine

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021