

# ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВАЦІЇ ІНСУЛІНОВОГО СИГНАЛІНГУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Т.С. Вацеба<sup>1</sup>, Л.К. Соколова<sup>2</sup>, В.М. Пушкар'юв<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

**Резюме.** Численні дослідження доводять вплив діабет-асоційованих чинників на розвиток злоякісних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Ведеться активний пошук біохімічних маркерів онкогенезу з метою ранньої діагностики та профілактики раку. Як потенційні маркери онкогенезу у хворих на ЦД2 вивчається активність компонентів сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR.

**Мета роботи.** Визначити активність кінцевої ланки сигнального каскаду PI3K/Akt/mTORC1/p70s6k у хворих на ЦД2 та оцінити вплив метаболічних чинників на її активацію.

**Матеріали та методи.** Обстежено 44 особи: I група — здорові (n=16), II група — пацієнти із ЦД2 (n=28). Досліджено антропометричні показники пацієнтів (зріст, вага) та лабораторні показники: глікемія натще, глікозильований гемоглобін (HbA1c), інсулін, інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), а також рівень фосфорильованої кінази p70s6k (phospho-p70s6k) у мононуклеарах периферичної крові. Математичним методом визначено індекс маси тіла та індекс НОМА-ІР. Вивчено кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками.

**Результати.** У пацієнтів із ЦД2 виявлено обґрунтовано вищі рівні глікемії, HbA1c, а також рівні інсуліну, IGF-1 та індексу НОМА-ІР порівняно з I групою обстежених (p<0,05). У мононуклеарах периферичної крові пацієнтів із ЦД2 виявлено достовірно більший вміст phospho-p70s6k (p<0,05), що вказує на гіперактивацію PI3K/Akt/mTOR-шляху. У хворих на ЦД2 II групи виявлено прямий кореляційний зв'язок вмісту інсуліну з ІМТ (r=0,560; p<0,05), індексом НОМА-ІР (r=0,754; p<0,05) і рівнем IGF-1 (r=0,462; p<0,05), а також позитивні кореляційні зв'язки вмісту phospho-p70s6k із рівнями інсуліну (r=0,520; p<0,05) та HbA1c (r=0,370; p<0,05).

**Висновки.** У пацієнтів із ЦД2-го типу виявлено збільшення вмісту позаклітинних активаторів інсулінового сигналіну: інсуліну та IGF-1. Підвищений вміст фосфорильованої протеїнкінази p70s6k (Thr389) доводить потенційну роль гіперактивації сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR у процесах онкогенезу у хворих на ЦД2-го типу. Виявлена у хворих на ЦД2-го типу пряма кореляція вмісту phospho-p70s6k (Thr389) із рівнем інсуліну та HbA1c доводить роль гіперінсулінемії й гіперглікемії в активації PI3K/Akt/mTOR.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, онкогенез, гіперінсулінемія, інсуліновий сигналінг, phospho-p70s6k.



УДК: 616.379-008.64+ 616-006+ 577.1+  
612.015.3+ 577.2

© Т.С. Вацеба, Л.К. Соколова,  
В.М. Пушкар'юв

## Study of activation of insulin signaling in patients with type 2 diabetes

T.S. Vatsaba<sup>1</sup>, L.K. Sokolova<sup>2</sup>, V.M. Pushkarev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

<sup>2</sup> V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Abstract.** Numerous studies have demonstrated the impact of diabetes-associated factors on the development of malignant diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Active research is underway to identify biochemical markers of oncogenesis for early cancer diagnosis and prevention. The activity of components of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway is being investigated as potential oncogenic markers in patients with T2DM.

**Purpose.** To determine the activity of the terminal part of the PI3K/Akt/mTORC1/p70s6k signaling cascade in patients with T2DM and to assess the influence of metabolic factors on its activation.

**Material and methods.** A total of 44 individuals were examined: group I — healthy controls (n=16), group II — patients with T2DM (n=28). Anthropometric parameters (height, weight) and laboratory indicators were assessed: fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and the level of phosphorylated p70S6 kinase (phospho-p70s6k) in peripheral blood mononuclear cells. The body mass index (BMI) and HOMA-IR index were calculated mathematically. Correlation analyses were performed between the studied parameters.

**Results.** Patients with T2DM had significantly higher levels of glycemia, HbA1c, insulin, IGF-1, and HOMA-IR compared to group I ( $p<0.05$ ). A significantly increased level of phospho-p70s6k was found in the peripheral blood mononuclear cells of patients with T2DM ( $p<0.05$ ), indicating hyperactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway. In group II, a direct correlation was found between insulin levels and BMI ( $r=0.560$ ;  $p<0.05$ ), HOMA-IR ( $r=0.754$ ;  $p<0.05$ ), and IGF-1 levels ( $r=0.462$ ;  $p<0.05$ ). Additionally, phospho-p70s6k levels positively correlated with insulin ( $r=0.520$ ;  $p<0.05$ ) and HbA1c levels ( $r=0.370$ ;  $p<0.05$ ).

**Conclusions.** Patients with T2DM exhibited increased levels of extracellular activators of insulin signaling, namely insulin and IGF-1. The elevated level of phosphorylated p70s6k (Thr389) supports the potential role of hyperactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in oncogenesis in patients with T2DM. The observed direct correlation of phospho-p70s6k (Thr389) with insulin and HbA1c levels in T2DM patients confirms the role of hyperinsulinemia and hyperglycemia in the activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, oncogenesis, hyperinsulinemia, insulin signaling, phospho-p70s6k.

Численні дослідження довели схильність людей із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) до онкологічних захворювань. Відомо, що гіперглікемія є основним маркером цукрового діабету (ЦД) незалежно від його типу та важливим чинником онкогенезу. Взаємозв'язок між гіперглікемією та злоякісними новоутвореннями (ЗН) підтверджено в багатьох дослідженнях [1, 2].

Встановлено, що хронічна гіперглікемія справляє проліферативний, антиапоптотичний та інвазійний ефекти [3, 4]. Проліферативний ефект гіперглікемії реалізується через прискорення клітинного циклу, збільшення рівнів протеїнкінази С (PKC) та зниження активності рецепторів, активованих проліферацією пероксисом (PPAR). Антиапоптотичний ефект гіперглікемії є результатом підвищення рівня транскрипційного фактора 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), індукованого гіпоксією. Ракові клітини пристосовуються до гіпоксії завдяки здатності HIF-1 $\alpha$  стимулю-

вати експресію генів гліколітичних ферментів, транспортерів глюкози (GLUT-1, GLUT-3). Інвазійний ефект гіперглікемії пов'язаний з активацією синтезу фактора росту ендотелію судин VEGF та інших сигнальних шляхів EGFR/Rac1/Cdc42 [5, 6].

Окрім ефектів гіперглікемії за ЦД2, у розвитку ЗН доведено також значну роль чинників, асоційованих з ожирінням. Серед головних механізмів онкогенезу при ожирінні визначено вплив хронічного запального стану, активації імунозапальної системи, гіперінсулінемії та гіперестрогенемії. Хронічне запалення за ожиріння спричиняє інфільтрацію навколишніх тканин імунокomпетентними клітинами, які опосередковано (через утворення цитокінів та хемокінів) формують «особливе» мікросередовище, сприятливе для підтримання стійкої проліферації та пригнічення апоптозу. Медіаторами запалення на тлі ожиріння визнано цитокіни з прозапальними властивостями: TNF $\alpha$ ,

IL-6, IL-8, IL-18, кожен з яких справляє вплив на регуляцію зляканої трансформації та прогресування раку [7].

Окрім того, інсулінова резистентність жирової тканини зумовлює стан хронічної гіперінсулінемії та збільшення біодоступності інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1). Доведена здатність інсуліну та IGF-1 стимулювати проліферативні процеси, зокрема процеси патологічної проліферації в багатьох органах людського організму. Через активацію субстрату інсулінового рецептора (IRS) гіперінсулінемія запускає сигнальні шляхи MAPK і PI3K [8].

На молекулярному рівні ефекти, опосередковані ожирінням, реалізуються через внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, одним з яких є інсуліновий сигналінг — PI3K/Akt/mTOR/p70s6k, задіяний у регуляції клітинного росту, метаболізму, апоптозу та проліферації. mTOR — ключова кіназа вказаного сигнального шляху. mTOR відіграє ключову роль у розвитку організму та його старінні, а також асоційований із виникненням серцево-судинних захворювань, раку, ожиріння та ЦД [9, 10]. За даними багатьох досліджень, висока активність mTORC1 є основною причиною виникнення раку [11].

Інсуліновий сигналінг у нормі передбачає злагоджену і послідовну взаємодію внутрішньоклітинних кіназ та субстратів. За активністю компонентів можливо оцінити активність даного сигнального шляху. Внутрішньоклітинний фермент p70s6k (ribosomal protein S6 kinase beta 1) є кінцевою ланкою у вказаному сигнальному шляху. Вміст фосфорильованої p70s6k є одним із маркерів активності PI3K/Akt/mTOR.

## Мета роботи

Визначити активність кінцевої ланки каскаду PI3K/Akt/mTORC1/p70s6k у хворих на цукровий діабет 2-го типу та дослідити роль діабет-асоційованих чинників даної активації.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації (1975) та її переглянутого варіанта 1983 р. Використано методи клінічного обстеження пацієнтів із визначенням антропометричних показників (зріст, вага). Лабораторне обстеження включало визначення рівнів глікемії натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну та IGF-1 у сироватці крові та вміст фосфорильованої кінази p70s6k (phospho-p70s6k) у мононуклеарах периферичної крові (МНПК).

Рівні глікемії натще, HbA1c, інсуліну та IGF-1 визначали в міжкафедральній науковій лабо-

раторії кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка ІФНМУ. Вміст phospho-p70s6k у МНПК визначали в лабораторії гормональної регуляції обміну речовин відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відповідно до угоди про співпрацю між установами.

Глікемію крові натще визначали глюкозооксидазним методом на автоматичному аналізаторі АГКМ-01 (Україна). Рівень HbA1c визначали методом іонообмінної хроматографії на автоматичному аналізаторі глікозильованого гемоглобіну Д-10 (BIO RAD, США). Вміст інсуліну та IGF-1 у сироватці крові визначали на автоматичному імуноферментному аналізаторі Stat fax 303+ (США) з використанням діагностичних наборів Insulin ELISA, EIA-2935 та IGF-1 600 ELISA, EIA-4140 компанії DRG (Німеччина). Відповідно до використаних наборів вважали за нормальний рівень інсуліну 2-25 мкМОд/мл, рівень IGF-1 – 150-350 нг/мл. Вміст фосфорильованої протеїнкінази p70s6k визначали за допомогою імуноферментного аналізатора Bio-tek Instruments 450 (США), використовуючи діагностичний набір p70s6k (Thr389) (Total/Phospho) № 85-86053 фірми Invitrogen (США).

За допомогою математичних формул розраховували індекс інсулінорезистентності: HOMA-IR = глікемія натще – інсулін/22,5 та індекс маси тіла: IMT = маса тіла (кг) / квадрат зросту (м<sup>2</sup>).

Для статистичної обробки результатів використано комп'ютерні програми STATISTIKA-12 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel та варіаційно-статистичний аналіз. Числові дані наведено у вигляді середньої арифметичної величини M, стандартного відхилення SD, числа варіанта n. Відмінності між даними перевіряли за t-критерієм Стьюдента і вважали достовірними при p<0,05. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона (rxy).

## Результати та їх обговорення

Проведено порівняльний аналіз досліджуваних показників у двох групах порівняння: I група (контрольна) — практично здорові особи (n=16), II група — пацієнти із ЦД2 (n=28).

За отриманими даними, в обстежених контрольній групі підтверджено нормоглікемію, середній показник IMT відповідав критеріям надмірної маси тіла, індекс HOMA-IR <3,0 свідчив про відсутність IP (табл.). У пацієнтів II групи із ЦД2 досліджувані лабораторні показники закономірно відрізнялися від таких групи контролю (табл.).

За наведеними в таблиці даними, IMT хворих на ЦД2 свідчив про наявність ожиріння в

**Таблиця**

Клінічні та лабораторні показники хворих на цукровий діабет 2-го типу (II група) й осіб контрольної групи (M±SD)

Група	Вік, років	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Інсулін, мкМО/мл	IGF-1, нг/мл	Глікемія натще, ммоль/л	HbA1c, %	HOMA-IR
I (n=16)	59,53±	29,72±	7,77±	141,44±	4,56±	5,81±	1,58±
	5,89	2,79	2,20	23,48	0,63	0,55	0,53
II (n=28)	56,07±	31,82±	23,60±	189,11±	7,57 ±	7,99±	7,62±
	6,87	5,53	10,83*	65,44*	2,06*	1,50*	3,21*

Примітка: \* — достовірна різниця з показником I групи за t-критерієм Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

пацієнтів даної групи. Середні рівні інсуліну та IGF-1 у крові не перевищували відповідних референтних значень для реактивів, які використовували. Показники глікемії натще та HbA1c відповідали критеріям декомпенсованого ЦД (глікемія натще  $>7,0$  ммоль/л, рівень HbA1c  $>7,5\%$ ). Індекс HOMA-IR підтвердив наявність IP у пацієнтів даної групи.

Результати порівняльного аналізу із використанням t-критерію Стьюдента довели наявність достовірно вищих показників інсуліну, IGF-1, глікемії натще, HbA1c та індексу HOMA-IR у II групі хворих на ЦД2 порівняно з відповідними показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ). За віком обстежених та ІМТ групи не різнилися ( $p > 0,05$ ), хоча середній показник ІМТ хворих II групи відповідав критеріям ожиріння I ст., а в осіб контрольної групи — надмірної маси тіла.

З метою дослідження активності сигнального шляху PI3K/Akt/mTORC1 визначено вміст фосфорильованої протеїнкінази p70s6k (Thr389) (phospho-p70s6k) в осіб контрольної групи (I група) та пацієнтів із ЦД2 (II група).

За отриманими результатами у хворих на ЦД II групи виявлено достовірно більший вміст phospho-p70s6k порівняно з таким у контрольній групі ( $t=5,44$ ;  $p < 0,001$ ) ( $t=1,58$ ;  $p=0,119$ ) (рис.).

Отримані результати вказують на активацію сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR і комплексу mTORC1 у хворих на ЦД2. За даними багатьох досліджень, хронічна надмірна актив-

ність mTORC1 є однією з причин виникнення раку [12-15].

Підвищення вмісту phospho-p70s6k у хворих II групи, з одного боку, підтверджує залучення шляху PI3K/Akt/mTOR у регуляцію внутрішньоклітинного метаболізму за ЦД2, а з іншого боку — гіперфосфорильовання p70s6k може бути біохімічним маркером активації онкогенезу та патологічних проліферативних процесів, які реалізуються через шлях PI3K/Akt/mTOR за ЦД2.

Відомо, що за умов нестачі поживних речовин неактивна кіназа p70s6k зв'язується з комплексом ініціації трансляції eIF3 (Eukaryotic initiation factor 3). Активне фосфорильовання mTORC1 призводить до дисоціації p70s6k від комплексу EIF3 та її активації. Активована p70s6k фосфорилує й активує кілька субстратів, що входять до протеїнів преініціативного комплексу (PIC), зокрема комплекс eIF2B та компонент комплексу, що приєднується до кепу eIF4B. Також p70s6k контролює ініціацію трансляції, сприяє ініціюванню першого етапу синтезу білка та росту клітини через фосфорильовання SKAR (S6K1 Aly/REF-like substrate) (у гіперфосфорильованій формі) [16].

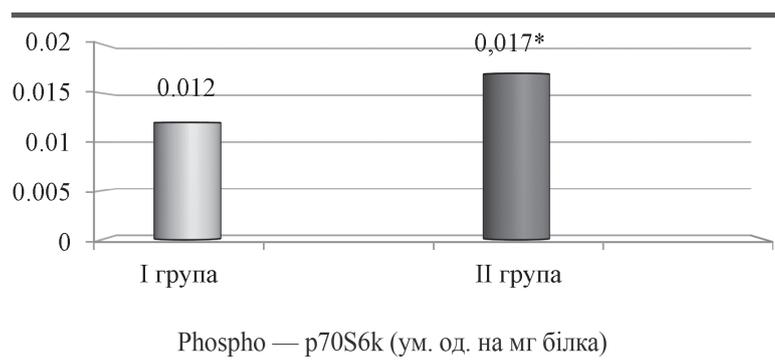
Як виявлено, пацієнти II групи із підвищеним вмістом phospho-p70s6k мали ожиріння, підвищені рівні інсуліну та IGF-1, які сприяють активації інсулінового сигналіну й фосфорильованню mTORC1. Дослідження свідчать, що ожиріння, надмір інсуліну та IGF-1, хронічний запальний стан формують в організмі сприятливі умови для активації онкогенних процесів на внутрішньоклітинному рівні [17, 18].

За результатами кореляційного аналізу у хворих на ЦД2 II групи виявлено прямий кореляційний зв'язок вмісту інсуліну з ІМТ ( $r=0,560$ ;  $p < 0,05$ ), індексом HOMA-IR ( $r=0,754$ ;  $p < 0,05$ ) і рівнем IGF-1 ( $r=0,462$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують зв'язок гіперінсулінемії та IP за ЦД2, що є закономірним. Пряма кореляція рівнів інсуліну та IGF-1 також має своє пояснення. В умовах гіперінсулінемії, IP і гіперглікемії (за ЦД2) рівень IGF-1 зростає завдяки зниженню вмісту глобуліну, який зв'язує IGF-1 (через гіперінсулі-

**Рисунок**

Вміст phospho-p70S6K у крові осіб I та II групи



Примітка: \* — різниця достовірна за t-критерієм Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

немію) [19]. Крім того, компенсаторна гіперінсулінемія за IP збільшує синтез IGF-1 у печінці. Тобто, IP сприяє підвищеному рівню IGF-1. Доведено, що гіперінсулінемія провокує канцерогенез опосередковано через ефекти IGF-1, який має виражені анаболічні властивості, активує синтез білків, гальмує процеси апоптозу. Інсулін та IGF-1 структурно схожі, мають спільні рецептори та «запускають» однакові ланцюги реакцій [20]. Як і в інсуліну, механізм дії IGF реалізується через сигнальні шляхи, пов'язані з активацією PI3K, MAPK і mTOR.

Виявлені позитивні кореляційні зв'язки вмісту phospho-p70s6k із рівнями інсуліну ( $r=0,520$ ;  $p<0,05$ ) та HbA1c ( $r=0,370$ ;  $p<0,05$ ). Наявність вказаної кореляції доводить інсулінозалежну та глюкозозалежну активацію mTORC1 у хворих на ЦД2, описану і в інших дослідженнях [21].

Підвищений вміст phospho-p70s6k підтверджує активацію сигнального каскаду PI3K/Akt/mTORC1 у хворих на ЦД2, результатом якої може бути онкогенна проліферація клітин. Доведено, що значущим фактором є як інтен-

сивність, так і тривалість впливу активаторів сигнального шляху. Хронічний некоригований процес, цілком імовірно, може призвести до неспроможності відновлення балансу та патологічної проліферації в частини пацієнтів у майбутньому.

Таким чином, у пацієнтів із ЦД2 доведено гіперактивацію інсулінового сигналіngu, опосередковану хронічним впливом гіперглікемії, ожиріння та гіперінсулінемії.

#### Висновки

1. У пацієнтів із ЦД 2-го типу виявлено збільшення вмісту позаклітинних активаторів інсулінового сигналіngu — інсуліну та IGF-1.
2. Підвищений вміст фосфорильованої протеїнкінази p70s6k (Thr389) доводить потенційну роль гіперактивації сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR у процесах онкогенезу у хворих на ЦД 2-го типу.
3. Виявлена у хворих на ЦД 2-го типу пряма кореляція вмісту phospho-p70s6k (Thr389) із рівнем інсуліну і HbA1c доводить роль гіперінсулінемії та гіперглікемії в активації PI3K/Akt/mTOR.

## Список використаної літератури

1. Chang SC, Yang WV. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Dec;108:146-153. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.003. Epub 2016 Nov 13. PMID: 27931833.
2. Vatsaba TS. Cancer of the organs of the reproductive system in women with type 2 diabetes. Effects of antidiabetic therapy. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(5):967-971.
3. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J*. 2014 Oct;38(5):330-6. doi: 10.4093/dmj.2014.38.5.330. PMID: 25349819; PMCID: PMC4209346.
4. Zhu B, Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 11;13:800995. doi: 10.3389/fendo.2022.800995. PMID: 35222270; PMCID: PMC8873103.
5. Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer*. 2011;104(2):345-52.
6. Zhang G, Liu Z, Zheng H, Xu Y, Zhang D, Chen Q, Luo D. High glucose enhances malignant progression of MDA-MB-231 cells through cumulative effect. *Toxicol Lett*. 2025 Jan;403:17-31. doi: 10.1016/j.toxlet.2024.11.008. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39613055.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85. doi: 10.2337/dc10-0666. PMID: 20587728; PMCID: PMC2890380.
9. Mao B, Zhang Q, Ma L, Zhao DS, Zhao P, Yan P. Overview of Research into mTOR Inhibitors. *Molecules*. 2022 Aug 19;27(16):5295. doi: 10.3390/molecules27165295. PMID: 36014530; PMCID: PMC9413691.
10. Stanciu S, Ionita-Radu F, Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, Greabu M, Ripszky Totan A, Jinga M. Targeting PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Pancreatic Cancer: From Molecular to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 4;23(17):10132. doi: 10.3390/ijms231710132. PMID: 36077529; PMCID: PMC9456549.
11. Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):1886-1918. doi: 10.3390/ijms13021886. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22408430; PMCID: PMC3291999.
12. Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Front Oncol*. 2022 Mar 24;12:819128. doi: 10.3389/fonc.2022.819128. PMID: 35402264; PMCID: PMC8987494.
13. Sanaei MJ, Bagheri Saghchy Khorasani A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Shahrokh S, Zali MR, Bashash D. The PI3K/Akt/mTOR axis in colorectal cancer: Oncogenic alterations, non-coding RNAs, therapeutic opportunities, and the emerging role of nanoparticles. *J Cell Physiol*. 2022 Mar;237(3):1720-1752. doi: 10.1002/jcp.30655. Epub 2021 Dec 12. PMID: 34897682.
14. Yu L, Wei J, Liu P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022 Oct;85:69-94. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.06.019. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34175443.
15. Vatsaba, T., Sokolova, L. and Pushkarev, V. The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review). *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*. 2020 Apr; 16 (2): 161-167. doi:10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303.
16. Wang Q, Wang H, Ding Y, Wan M, Xu M. The Role of Adipokines in Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2022 Jul 8;12:926230. doi: 10.3389/fonc.2022.926230. PMID: 35875143; PMCID: PMC9305334.
17. Richardson CJ, Bröenstrup M, Finger DC, Jülich K, Ballif BA, Gygi S, Blenis J. SKAR is a specific target of S6 kinase 1 in cell growth control. *Curr Biol*. 2004 Sep 7;14(17):1540-9. doi: 10.1016/j.cub.2004.08.061. PMID: 15341740.
18. Danforth DN. The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 3;13(15):3918. doi: 10.3390/cancers13153918. PMID: 34359821; PMCID: PMC8345713.

19. Cao J, Yee D. *Disrupting Insulin and IGF Receptor Function in Cancer. Int J Mol Sci.* 2021 Jan 8;22(2):555. doi: 10.3390/ijms22020555. PMID: 33429867; PMCID: PMC7827299.
20. Godsland IF. *Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. Clin Sci (Lond).* 2009 Nov 23;118(5):315-32. doi: 10.1042/CS20090399. PMID: 19922415; PMCID: PMC2782313.
21. Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. *Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. Cancers (Basel).* 2019 Sep 19;11(9):1402. doi: 10.3390/cancers11091402. PMID: 31546918; PMCID: PMC6770430.

**Для цитування:** Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ. Дослідження активації інсулінового сигналіngu в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу // *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2025;1(6):25-30. DOI: 10.31793/2709-7404.2025.1-6.25.

**Адреса для листування:** Вацеба Тамара Сергіївна, докторка медичних наук, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету, tamaravatseba@gmail.com, вул. Галицька 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна.

**Відомості про авторів:** Вацеба Т.С., докторка медичних наук, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7849-2242>.

Соколова Л.К., докторка медичних наук, керівниця відділу діабетології, старша наукова співробітниця ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>.

Пушкарьов В.М., доктор біологічних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>.

**Особистий внесок:** Вацеба Т.С. — огляд літератури, проведення дослідження, статистичний аналіз результатів, написання статті. Соколова Л.К. — концепція і дизайн дослідження, критичний огляд. Пушкарьов В.М. — виконання частини лабораторних аналізів, аналіз результатів дослідження, формування висновків.

**Фінансування:** Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

**Декларація з етики:** Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Проходження статті:** Надійшла до редакції 11.05.2025 р., прийнята на друкування 26.05.2025 р., надрукована 30.06.2025 р.

**For citation:** Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM. Study of activation of insulin signaling in patients with type 2 diabetes // *Therapeutics / named after Professor M.M. Berezhnyskyi.* 2025;1(6):25-30. DOI: 10.31793/2709-7404.2025.1-6.25.

**Correspondence address:** Vatseba Tamara, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor MM Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, tamaravatseba@gmail.com, Galytska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine.

**Information about the authors:** Vatseba TS, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor MM Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7849-2242>.

Sokolova LK, Doctor of Medical Sciences, Head of the Diabetology Department, Senior Researcher SI «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>.

Pushkarev VM, Doctor of Biological Sciences, Head of the Diabetology Department, Senior Researcher SI «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>.

**Personal contribution:** Vatseba TS — literature review, research, statistical analysis of results, article writing. Sokolova LK — concept and design of the study, critical review. Pushkarev VM — performance of part of the laboratory tests, analysis of research results, formation of conclusions.

**Funding:** The article was prepared as part of self-financing.

**Declaration of Ethics:** The authors declare no conflict of interest and financial obligations.

**Article:** Received 11.05.2025, accepted 26.05.2025, published 30.06.2025.