

Применение метформина в настоящем и будущем

О.М.Смирнова

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

В настоящее время накоплен огромный опыт оптимального лечения сахарного диабета (СД), что позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. К сожалению, такое оптимальное лечение доступно немногим, вероятно, даже не большинству больных, которым бы оно могло принести пользу. Причина подобного положения заключается как в большом объеме и сложности доказательной базы, так и в трудности оказания самой диабетологической помощи. Одним из следствий этой ситуации является отсутствие экономически обоснованного подхода к лечению больных СД, другим – отсутствие общепринятых стандартов клинической практики. В большинстве обсуждаемых и уже принятых стандартов лечения СД типа 2 (СД2) первым и основным препаратом является метформин.

Бигуаниды применяют в медицинской практике более 50 лет. Проф. П.Лефевр пишет, что сегодня мы можем лечить, но не излечивать СД. СД2 составляет основную форму заболевания. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. число пациентов, страдающих СД, превысит 380 млн человек. Ведущие медицинские организации рекомендуют сегодня начинать лечение СД2 с комбинации изме-

нения образа жизни и назначения метформина. В связи с этим представляют особый интерес новые результаты, касающиеся вновь открытых свойств метформина [1].

Метформин был введен в клиническую практику для лечения СД 2 в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США. В настоящее время метформин является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом в Европе, США и других странах (R. DeFronzo, 2007) [2]. Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен. В многочисленных исследованиях установлено, что метформин не влияет на секрецию инсулина β -клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие. Он вызывает:

- снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- повышение превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- усиление связывания инсулина с рецепторами;
- экспрессию гена транспортера GLUT-1 (секреция);
- усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах;
- перемещение (транслокацию) GLUT-1 и GLUT-4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах;
- снижение глюконеогенеза;

Таблица 1. Потенциальные клинические механизмы действия метформина в отношении его антигипергликемического действия (I.W.Campbell, P.Ritz, 2007) [3]

Механизм действия	Уровень доказательности	Комментарии
Снижение печеночной продукции глюкозы	Подтверждено в клинических исследованиях	Вероятно, основной клинический механизм действия метформина
Усиление периферического действия инсулина	Наблюдается часто (но данные клиники вариабельны)	Вероятно, способствует действию метформина в клинически значимой степени
Снижение липолиза в адипоцитах	Наблюдается при СД2	Доказательная база слабее, чем у первых двух эффектов
Повышение утилизации глюкозы в кишечнике	Экспериментальные данные	Экспериментальные данные доказывают статистически значимое участие этого механизма
Улучшение работы β -клеток	Долгосрочные эффекты (по данным UKPDS)	Клиническая значимость отсутствует

- снижение гликогенолиза;
- снижение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности;
- повышение содержание липопротеинов высокой плотности (рис. 1).

Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается мышечной и печеночной ткани (табл. 1).

Физиологические функции плазменной мембраны зависят от способности их протеиновых компонентов свободно двигаться в пределах фосфолипидного биослоя. Снижение текучести мембраны (повышение ригидности или вязкости) часто наблюдается при экспериментальном и клиническом СД, что приводит к развитию осложнений. Метформин повышает текучесть плазменных мембран у человека. Отмечены малые изменения свойств эритроцитов у лиц, предварительно получавших метформин [4]. Схематическое действие метформина на мембраны и их компоненты представлено на рис. 2.

Опубликован ряд клинических исследований с разным дизайном, подтвердивших действие метформина на печеночный метаболизм глюкозы [5]. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования представлены на рис. 3.

В данном исследовании получена достоверная разница между группами, доказывающая подавление продукции глюкозы печенью при добавлении метформина.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании при сравнении продукции глюкозы печенью при использовании метформина и розиглитазона в условиях контролируемой гиперинсулинемии было доказано, что метформин достоверно подавляет продукцию глюкозы печенью по сравнению с розиглитазоном (рис. 4) [6].

Клинические эффекты метформина наряду с его антигипергликемическими свойствами достаточно хорошо изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) в 1998 г. Основными выводами были следующие.

Терапия метформином у тучных лиц снижает риск осложнений:

- сосудистых – на 32%
- смертность от СД – на 42%
- общую смертность – на 36%
- инфаркта миокарда – на 39%

Эти данные были настолько убедительны, что метформин был полностью реабилитирован как безопасный и эффективный сахаропонижающий препарат.

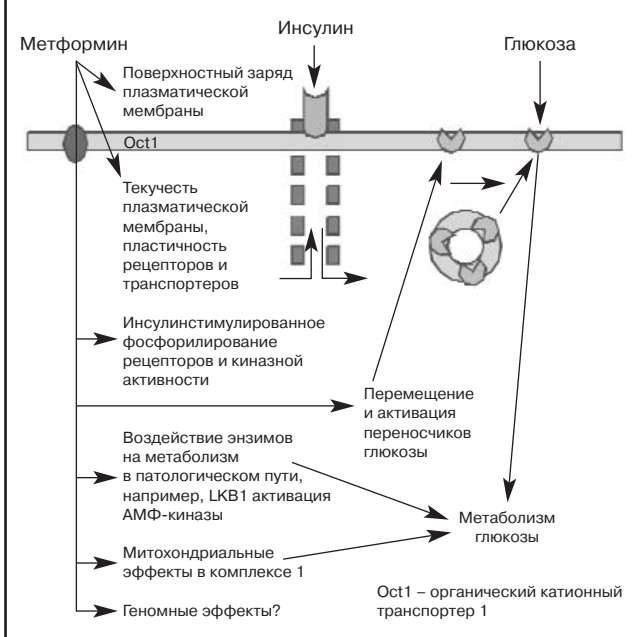
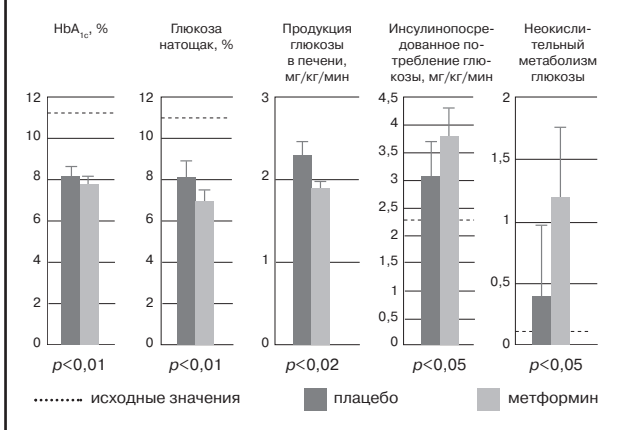
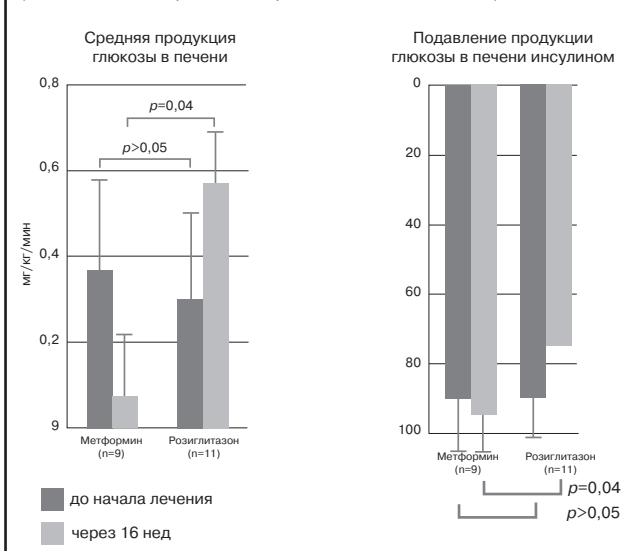
В дальнейшем были доказаны многочисленные кардиопротективные свойства метформина (табл. 2).

Полагают, что именно наличием этих свойств объясняется дополнительный позитивный и профилактический эффект метформина при СД2.

Таблица 2. Кардиопротективные свойства метформина

Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность	↓ Сердечно-сосудистые риски, тканей к инсулину связанные с метаболическим синдромом
Улучшает липидный профиль	↓ Гиперинсулинемию и глюкозотоксичность
Уменьшает массу тела и центральное ожирение	↓ Атерогенез
Улучшает фибринолитические процессы	↓ Висцеральную жировую ткань
Антиоксидантные свойства	↓ Апоптоз эндотелиальных клеток ↓ Повреждение компонентов клетки
Нейтрализует конечные продукты гликирования	↓ Степень повреждения ключевых ферментов и тканей ↓ Оксидативный стресс и апоптоз
Снижает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах	↓ Адгезии лейкоцитов к эндотелию ↓ Атеросклероз
Снижает процессы дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	↓ Атеросклероз
Снижает поглощение липидов макрофагами	↓ Атеросклероз
Улучшает микроциркуляцию	↑ Кровоток и снабжение питательными субстратами тканей

Рис. 1. Антигипергликемическое действие метформина.

Рис. 2. Влияние метформина на плазматическую мембрану и ее компоненты.**Рис. 3. Влияние метформина и плацебо на гликемию и отдельные показатели метаболизма глюкозы у пациентов с первыми выявленным СД2 (двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование).****Рис. 4. Подавление печеночной продукции глюкозы метформинем при контролируемой гиперинсулинемии (двойное слепое рандомизированное исследование).**

Основные выводы исследований последнего десятилетия

Глюкофаж (метформин) обладает прямыми ангиопротекторными эффектами, которые не зависят от сахароснижающего эффекта препарата. Эти эффекты уникальны.

Двойное действие Глюкофажа объясняет результаты по снижению смертности, которые были получены в UKPDS.

Полученные в последующие годы данные подтвердили позитивное влияние метформина и подтверждены в ряде исследований. Так, лечение метформинем в сравнении с любым другим лечением было ассоциировано с более низкой смертностью от всех причин, инфарктом миокарда, симптомами стенокардии или любого случая кардиоваскулярного проявления по сравнению с лицами, получавшими другое лечение [7] (рис. 5).

Одним из актуальных разделов дискуссий об эффективности современных направлений в лечении СД2 являются вопросы безопасности как отдельных сахароснижающих препаратов, так и их комбинаций. Рассматривались разные схемы терапии, одной из которых являлся согласованный алгоритм Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), представленный на рис. 6.

На рис. 6 видно, что метформин присутствует при всех вариантах терапии. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о показателях и противопоказаниях к использованию метформина, исходя из имеющихся современных данных.

Во-первых, необходимо ответить на вопрос, почему лечение метформинем следует начинать прямо с момента установления диагноза, одновременно с мерами по изменению образа жизни? Потому что у большинства лиц с СД2 мероприятия по изменению образа жизни не приводят к достижению или поддержанию целевых уровней гликемии, что может быть связано со следующими факторами:

- неэффективность мер по снижению массы тела,
- повторный набор массы тела,
- прогрессирование заболевания,
- сочетание указанных факторов.

Наряду с тем, что у части больных отмечается непереносимость препарата (по данным разных авторов, от 10 до 20%), имеются и четкие противопоказания к назначению метформина.

Противопоказания к приему метформина

- Острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (например, сердечная или легочная недостаточность, инфаркт миокарда, шок).
- Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).
- Острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств).
- Лактация, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, повышенная чувствительность к метформину или его компонентам (табл. 3).

Частота противопоказаний к назначению метформина, по данным разных авторов, существенно отличается. Так, по данным [9], представленным на рис. 7, хроническая сердечная недостаточность составляет 87%.

Одним из главных опасений при назначении метформина является риск развития лактат-ацидоза при наличии любых состояний, сопровождающихся гипоксией. Лактат-ацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением. Частота его составляет, по данным разных авторов, 3 случая на 100 000 пациентов, леченных метформинем.

Таблица 3. Особые указания при приеме метформина

Факторы риска	Профилактические рекомендации
Лактат-ацидоз	Риск можно снизить путем тщательного выявления факторов, которые могут повысить предрасположенность к лактат-ацидозу (плохо контролируемый СД, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с гипоксией)
Функция почек	Измерение креатинина до начала и во время лечения метформином (ежегодно у пациентов с нормальной функцией почек, 2–4 раза в год у пожилых пациентов и у людей с уровнем креатинина на верхней границе нормы)
Рентгеноконтрастные вещества	Отмена метформина до процедуры и в течение 48 ч после нее при нормальной работе почек
Хирургические вмешательства	Отмена метформина за 48 ч до операции под общей анестезией, возобновить прием не ранее 48 ч после нее
Дети и подростки	Подтвердить диагноз СД2 до начала терапии, тщательное наблюдение за ростом и половым созреванием, особая осторожность в возрасте 10–12 лет
Другие	Пациенты должны придерживаться диеты с ежедневным употреблением углеводов и питательных веществ, регулярный контроль СД. Контроль за гипогликемией при комбинации метформина с инсулином и лекарственными средствами, стимулирующими выработку инсулина

C.Baily, H.Howlett, 2007 [8].

Лактат-ацидоз клинически очень опасен. Исследование, проведенное P. Stacpool и соавт. [10], было выполнено путем обследования и лечения 126 пациентов, помещенных в отделения интенсивной терапии, имевших уровень лактата 5 ммоль/л и выше, в артериальной крови $pH \geq 7,35$ или дефицит оснований более 6 ммоль/л. При госпитализации у 80% этих больных диагностирован циркуляторный шок. Сепсис, печеночная недостаточность и заболевания органов дыхания были главными факторами, приведшими к развитию лактат-ацидоза. Выживаемость через 24 ч составила 59%, через 3 дня – 41% и через 30 дней – 17%.

Случаи лактат-ацидоза, ассоциированного с приемом бигуанидов, детально изучены. Достоверно установлено, что риск развития лактат-ацидоза при назначении феноформина в 20 раз превышает таковой при использовании метформина. По этой причине использование феноформина запрещено в большинстве стран мира, в том числе и в России. С целью предотвращения этого грозного осложнения необходимо тщательно обследовать больных до назначения препарата (см. выше).

По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при

Рис. 5. Исходы сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 лет наблюдения.

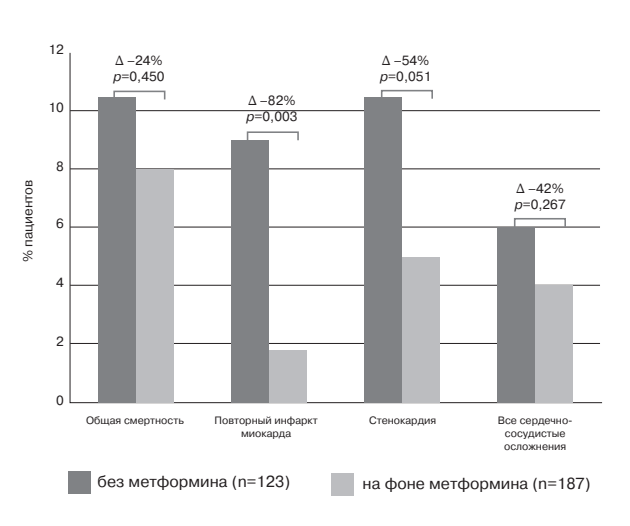


Рис. 6. Согласованный алгоритм ADA/EASD.

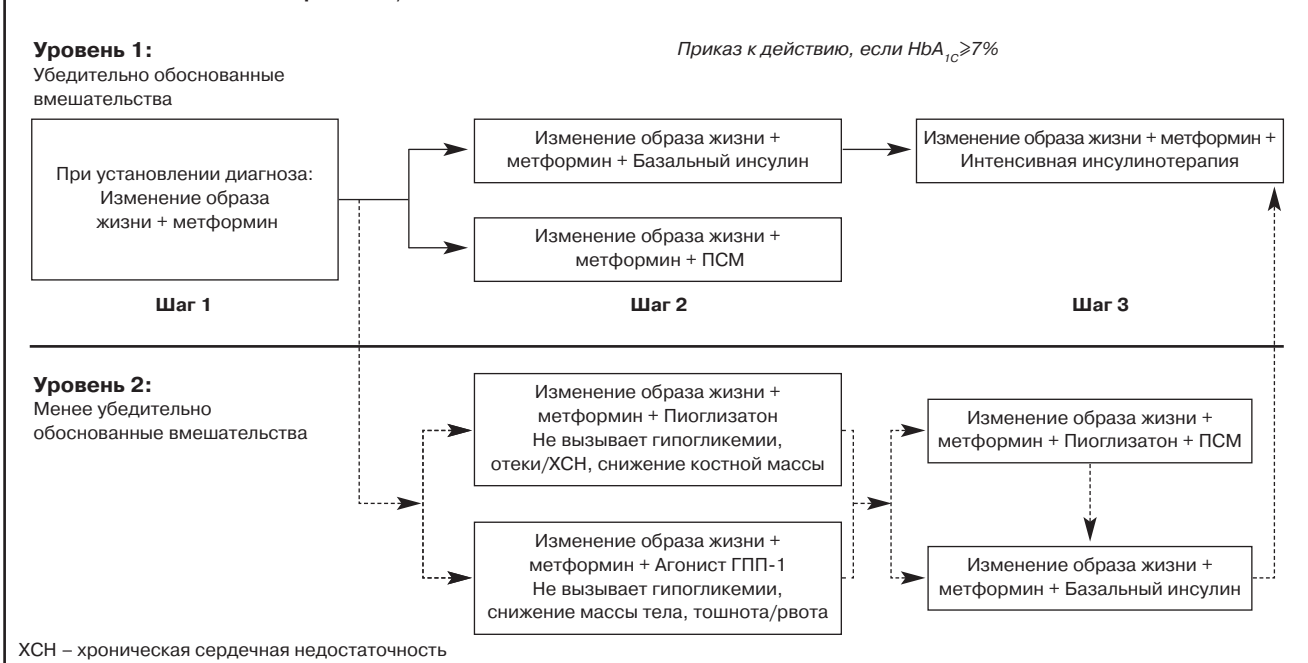


Рис. 7. Частота противопоказаний к назначению метформина у пациентов с СД2 в Тайсайде, Шотландия (1993–1995 гг.)



хронической сердечной недостаточности (ХСН). К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД 2 и ХСН. Целью одного из подобных исследований [11] стала оценка взаимосвязи приема метформина и клинических исходов у пациентов с ХСН и СД2. При помощи баз данных по здравоохранению (Канада) обследованы 12 272 больных СД2, получавших сахароснижающие препараты с 1991 по 1996 г. Среди них было выявлено 1833 пациента с ХСН. Монотерапию метформином получали 208, производные сульфонилмочевины (ПСМ) – 773 и комбинированную терапию – 852 человека. Средний возраст больных составил

72 года. Среди них 57% были мужчины, средняя продолжительность наблюдения – 2,5 года. ХСН была впервые диагностирована при госпитализации, т.е. в начале исследования. Длительность наблюдения составила 9 лет (1991–1999 гг.). Летальные исходы: ПСМ – 404 (52%), метформин – 69 (33%), комбинированная терапия – 263 (31%) случая. Смертность от всех причин спустя 1 год составила у лиц, получавших ПСМ, 200 (26%) человек, у лиц, получавших метформин, – 29 (14%) человек, на комбинированной терапии – 97 (11%). Был сделан вывод о том, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии связан с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД2 по сравнению с ПСМ.

В Британское исследование 2010 г. [12] были включены 8404 пациента с впервые выявленным СД2 и впервые выявленной сердечной недостаточностью (период с 1988 по 2007 г.). Проводили сравнительный анализ причин смерти в двух группах (по 1633 случая смерти в каждой). В результате сделан вывод, что у лиц, не получавших ранее противодиабетических препаратов, использование метформина ассоциировано с более низким риском смертности по сравнению с другими антидиабетическими препаратами, в том числе и по таким потенциально неблагоприятным факторам, как гликемический контроль, функция почек, избыточная масса тела и артериальная гипертензия. Эти данные согласуются с предшествующими работами, в которых было показано, что у лиц с ХСН при использовании метформина отмечен более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты.

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических

Таблица 4. Области применения метформина в настоящем и будущем

Заболевание	Современная доказательная база по приему метформина	Терапевтический статус метформина	Перспективы применения
СД2	50 лет использования в Европе и более 10 лет применения в США	Рекомендован в качестве начальной терапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами или инсулином согласно современным рекомендациям СД 2	Продолжить использовать в качестве основной терапии СД2, в том числе у детей и при прогрессировании СД. Разрабатываются новые лекарственные формы. Изучается использование новых антидиабетических лекарственных средств в комбинации с метформином
Профилактика СД	Доказательная эффективность в крупных рандомизированных исследованиях	В большинстве стран пока нет показания	Эффективность в профилактике СД и хороший профиль безопасности могут привести к использованию метформина у пациентов группы риска по СД
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	Эффективность показана в многочисленных клинических исследованиях	Показание не зарегистрировано. Рекомендован в руководстве по СПКЯ (NICE) совместно с кломифеном или в качестве препарата первой линии	Использование согласно рекомендациям по СПКЯ
Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит	Первые рандомизированные исследования показали положительное влияние метформина при стеатозе печени/неалкогольном стеатогепатите	Показание не зарегистрировано. Особая осторожность при нарушении функции печени	Необходимо продолжить исследования, возможно дополнительный эффект при сочетании СД2 и стеатоза печени/неалкогольного стеатогепатита
ВИЧ-ассоциированная липидодистрофия	Рандомизированные исследования показали, что метформин снижает кардиометаболические факторы риска	Показание не зарегистрировано	Метформин может вносить свой вклад в коррекцию инсулинорезистентности и сочетанного кардиометаболического риска при ВИЧ-ассоциированной липидодистрофии
Рак	Обсервационные исследования показали противоопухолевое действие метформина	Лечение или профилактика рака, как показание, не зарегистрированы	Необходимо продолжить исследования, возможно дополнительный противоопухолевый эффект может улучшить исходы терапии метформином

исследований, в которых показано снижение роста онкологических заболеваний среди пациентов, применяющих метформин.

S.Bowker и соавт. провели популяционное ретроспективное когортное исследование с использованием базы данных штата Саскачеван (Канада, 1995–2006 гг.) [13]. Его целью было изучение взаимосвязи смертности от рака антидиабетической терапии при СД2. Обследовали 10 309 пациентов с СД2 с впервые назначенными метформин, ПСМ и инсулином. Средний возраст больных составил $63,4 \pm 13,3$ года. Среди них мужчины составили 55%. Метформин назначен 1229 больным в виде монотерапии, ПСМ – 3340 больным в виде монотерапии, комбинированной терапии – 5740, 1443 больным добавлен инсулин. Длительность наблюдения – $5,4 \pm 1,9$ года.

Всего смертность от рака составила 4,9% (162 из 3340) у лиц, получавших ПСМ, 3,5% (245 из 6969) – метформин и 5,8% (84 из 1443) – инсулин. Данные, представленные S. Bowker, демонстрируют двукратное увеличение частоты возникновения онкологических заболеваний в группе пациентов, находящихся на инсулинотерапии, относительно группы больных, принимавших метформин 1,9 (95% доверительный интервал – ДИ 1,5–2,4, $p < 0,0001$). В группе пациентов, находящихся на терапии препаратами ПСМ, риск возникновения раковых опухолей был также значительно выше показателей в группе метформина и составил 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6, $p = 0,012$) [13].

S.Curtie и соавт. [14] также изучали риск развития злокачественных образований у больных СД2 в зависимости от вида проводимой терапии. В исследование были включены 62 809 пациентов с СД2 старше 40 лет, которые были разделены на четыре терапевтические группы: монотерапия метформин или ПСМ, комбинированная терапия метформин и ПСМ и инсулинотерапия. Группа пациентов, получающих инсулин, была разделена на подклассы: монотерапия инсулином гларгин, инсулином НПХ, двухфазным инсулином и его аналогами. Также оценивали данные о манифестации или прогрессировании за период лечения (инсулинотерапия с 2000 г.) любых злокачественных образований; отдельное внимание уделяли раку молочной железы, толстой кишки, поджелудочной и предстательной желез.

При анализе полученных данных выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, значительно снизился риск развития рака толстой кишки и поджелудочной железы (однако подобной закономерности не наблюдали относительно рака предстательной и молочной желез). Редуцирование роста злокачественных клеток на фоне монотерапии метформин составило 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66). Даже в случае добавления к любой сахароснижающей терапии метформина, риск малигнизации снижался до 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66).

Результаты и заключение:

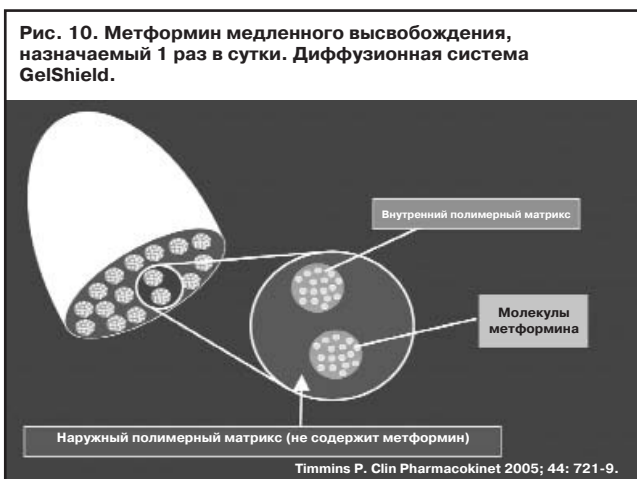
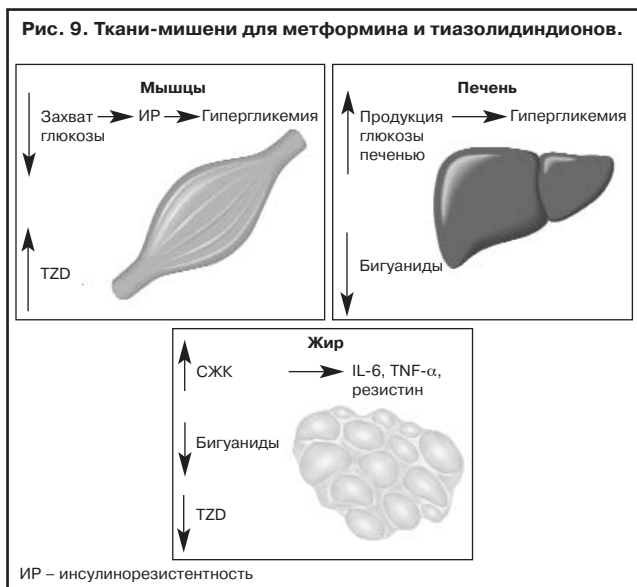
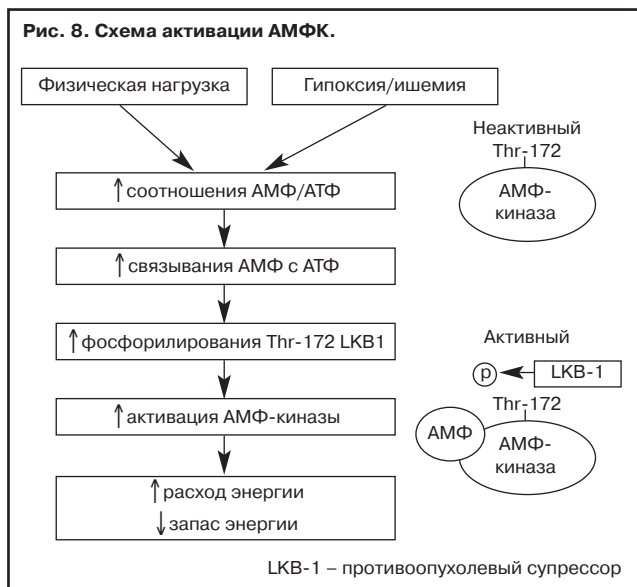
– Монотерапия метформин была связана с наименьшим риском развития рака. Для сравнения относительный риск (ОР) составил:

- для метформина + ПСМ – 1,08;
- для монотерапии ПСМ – 1,36;
- при применении инсулина – 1,42;
- добавление метформина к инсулину – 0,54.

– По сравнению с метформин инсулинотерапия повышала риск колоректального рака (ОР 1,69) и рака поджелудочной железы (ОР 4,63).

– Инсулинотерапия не влияла на риск рака простаты и молочной железы.

Одним из последних опубликованных исследований является исследование ZODIAC-16 (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care), завершённое в Нидерландах, результаты которого опубликованы в 2010 г. [15]. Целью исследования являлось изучение ассоциации между специфическим лечением СД2 и смертностью от рака. В данном случае изучали ассоци-



ацию между использованием метформина и смертностью от рака в проспективной когорте. Набор пациентов проводили с 1998 по 1999 г. Были включены 1353 пациента с СД2. Исследование завершено в 2009 г. Характеристика пациентов:

- Прием метформина – 289 человек
- Без метформина – 1064 человек
- Средний возраст $67,8 \pm 11,7$ года

- Длительность СД – 6,0 лет
- Индекс массы тела – $28,9 \pm 4,8$ кг/м²
- HbA_{1c} – $7,5 \pm 1,2\%$
- Скорость клубочковой фильтрации – $73,9 \pm 28,1$ мл/мин
- Инсулиноterapia – 16,5%
- ПСМ – 55,0%
- Диета (только) – 13,0%
- Исключены лица с активными формами рака, когнитивными расстройствами и очень маленькой предполагаемой продолжительностью жизни.

При оценке через 9,6 года умерли всего 570 (42%) пациентов. Из них 122 (21%) умерли от рака, среди них 26 (21%) человек от рака легких; 21 (17%) – от рака абдоминальной локализации; 238 (41%) больных – от сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти 541 (94%) больного известны. У пациентов, получавших метформин, в сравнении с пациентами, не получавшими метформина, ОР смертности от рака составил 0,43 (95% ДИ 0,23–0,80). ОР повышался при увеличении дозы метформина – при добавлении каждого грамма метформина ОР был 0,58 (0,95% ДИ 0,36–0,93).

Безусловный интерес представляют исследования российских ученых, в которых бигуаниды, наряду с гиполипидемическими препаратами и диетой, назначали на длительный срок более чем 300 больным раком молочной железы и толстой кишки, подвергавшимся оперативному лечению. В итоге к 3–7 годам наблюдения было обнаружено повышение кумулятивной выживаемости, а также некоторое уменьшение частоты выявления первично-множественных опухолей и метастазных опухолей второй молочной железы [16].

Противоопухолевый эффект метформина

Очевидный противоопухолевый эффект метформина скорее всего связан с активацией циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы (АМФК; AMP-activated protein kinase), которая контролирует обмен глюкозы и липидов (рис. 8). АМФК активирует путь АМФ/АТФ, играющий ключевую роль в энергетическом клеточном балансе за счет увеличения уровня АТФ. Активацию АМФК в здоровой клетке вызывают различные метаболические процессы, такие как гипоксия, гипогликемия, окислительный и гиперосмолярный стресс, что позволяет считать активацию АМФК адаптивным процессом, сохраняющим энергетические запасы в клетке. АМФК – это гетеротетрамерный белок, состоящий в отсутствие цАМФ из каталитической α - и регуляторных β - и γ -единиц.

Известно, что многие метаболические эффекты метформина осуществляются в присутствии АМФК, в том числе ингибирование mTOR (mammalian target of rapamycin) с последующим восстановлением чувствительности клеток к инсулину и снижением гиперинсулинемии как фактора развития опухолей.

mTOR-киназы относятся к семейству фосфатидилинозитолкиназ (PI3K), их С-конец похож на каталитическую область фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), а N-конец связывает комплекс FKBP12 (рапамицин). Многочисленные работы показали, что mTOR играет ключевую роль в клеточном росте и энергетическом метаболизме клетки. mTOR-сигналинг состоит из двух ветвей, каждая из которых содержит специфический комплекс (mTORC1 или mTORC2). Чувствительный к рапамицину mTORC1 регулирует несколько путей, определяющих размер клетки. Рапамицин-нечувствительный mTORC2 регулирует функции актинового скелета, определяя форму. Оба комплекса интегрируют различные сигналы для регуляции клеточного роста, главные из которых: ростовые факторы (инсулин/ИФР), энергетический статус, аминокислоты и стресс. Кроме того, mTOR регулирует многие аспекты клеточного метаболизма, в том числе биосинтез аминокислот, гомеостаз глюкозы, а также жировой обмен, играя существенную роль в адипогенезе и накоплении липидов. Таким образом, mTOR-киназа объединяет кле-

точные сигналы от факторов роста, питания и скорости метаболизма для регуляции синтеза белка и роста клеток.

Использование рапамицина, ингибитора mTOR, и его производных при лечении некоторых онкологических заболеваний показало положительный эффект. В ходе проведения исследования среди больных раком предстательной железы были получены данные о наличии сильного антипролиферативного эффекта метформина. В данном случае воздействие препарата было связано в большей степени с замораживанием клеточного цикла на фазе G0/G1 и подавлением уровня циклина D1, т.е. с угнетением клеточной пролиферации.

Активность фермента АМФК регулирует важный с биохимической точки зрения белок ЛКВ-1, известный как супрессор опухолевого роста. Утрата функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака легких и толстой кишки. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм ЛКВ-1/АМФК обеспечивает молекулярную взаимосвязь СД и рака. Метформин активизирует АМФК и воздействует на ЛКВ-1-зависимый туморогенез. Другой антионкогенный эффект метформина предположительно базируется на найденных в исследовании CD8 + Т-лимфоцитов, которые были лишены фактора б, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6) и не способны генерировать Т-клетки памяти. Эта недостаточность была связана с дефектом окисления жирных кислот. Метформин восстанавливал как метаболический дефект, так и генерацию Т-клеток памяти.

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей иного использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП – это распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя. НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД2, ожирения. НАЖБП может в литературе обозначаться разными названиями: неалкогольная болезнь Лаэннека, гепатит «жирной печени», диабетический гепатит, алкогольноподобное заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит.

Стеатогепатит представляет собой стадию развития НАЖБП.

Диагноз НАЖБП ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, необъяснимого существования постоянной гепатомегалии, которая подтверждается при радиологическом исследовании, при условии исключения всех других причин, приводящих к гепатомегалии (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, ядовитые грибы, органические растворители и др.).

Единственным достоверным диагностическим критерием является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Диагноз может быть подтвержден следующими лабораторными данными: повышением уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышением ферментов более чем в 4 раза; АЛТ>АСТ; щелочная фосфатаза повышается более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Течение НАЖБП может быть доброкачественным и злокачественным. Во втором случае отмечается исход в цирроз и печеночную недостаточность или в гепатоцеллюлярную карциному.

Установлено, что ткани-мишени для препаратов, уменьшающих резистентность периферических тканей к инсулину, различны (рис. 9). Так, тиазолидинионы (TZD) действуют в основном на уровне мышечной и жировой ткани, а метформин – в большей степени на уровне печени.

Поэтому для лечения НАЖБП в первую очередь целесообразно использовать метформин. Имеются результаты использования метформина в ряде завершенных исследований у больных без СД.

Необходимо подвести итог той огромной работе, которая уже выполнена, и представить перспективы, которые для метформина могут быть определены сегодня (табл. 4).

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма метформина – Глюкофаж Лонг (рис. 10).

Данная форма препарата пролонгированного действия предназначена для преодоления таких побочных действий, как расстройства функции ЖКТ, упрощения схемы приема препарата для лиц пожилого возраста, для повышения комплаентности и сохранения эффективности проводимого лечения. Данный препарат уже с успехом применяется в Европейских странах и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран. Препарат прошел испытания в международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и безопасность.

В заключение необходимо подчеркнуть, что метформин является одним из старейших препаратов и многие его свойства достаточно хорошо изучены, однако он по праву занимает сегодня лидирующую позицию в лечении СД 2. Клинические исследования продолжаются и возможно будут открыты многие новые полезные его свойства.

Литература

1. Lefebvre P. Metformin. *The Gold Standard. A Scientific Handbook*. Ed. Bailey CJ, Campbell JW, Chan JCN. Wiley. 2007. P. 1.
2. De Fronzo RA. *idem*. P. 37.
3. Campbell JW, Ritz P. *idem*. P. 77–88.
4. Muller S, Denet S, Candiloros H. Action of metformin on erythrocyte membrane fluidity *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*, 1997; 337: 103–10.
5. Jonson AB, Webster JM, SUM CF. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients. *Metabolism* 1993, 42: 1217–22.
6. Tikkanen M, Hakkinen AM, Korsheninnikova E, Nyman T. Effect of Rosiglitazone and Metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004, 53: 2169–76.
7. Scarpello JH. Improving survival with metformin: the evidence base to day. *Diabet Metabol* 2003, 29: 6S36–43.
8. Bailey CJ, Howlett HCS. Defining patient populations not indicated for metformin. *Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook*. Ed. Bailey CJ, Campbell JW, Chan JCN. Wiley. 2007; 193–8.
9. Emsley-Smith AM, Boyle DI, Evance JM et al. Contraindication to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2003; 18: 483–8.
10. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgarten TG. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adult. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med* 1992; 97: 47–54.
11. Eurich DT, Majumdar SR, Mc Alister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabet Care* 2005; 28: 2345–51.
12. Mc Donald A, Eurich DT, Majumdar SR. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database. *Diabet Care* 2010; 33: 1210–9.
13. Bowker SL, Veugelers P, Majumdar SR, Jonson JA. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabet Care* 2006; 29: 254–8.
14. Currie CJ, Pool CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetology* DOI:10. 1007/s00125-009-1440-6.
15. Landman GWG, Kleefstra N, Van Haleren KJJ. Metformin associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2010; 33: 322–6.
16. Берштейн ЛМ. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные. НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург. Сборник тезисов VIII Российского онкологического конгресса. М., 22–24 ноября 2004 г.

Индекс лекарственных препаратов:
Метформин: ГЛЮКОФАЖ (Никомед)

Метформин: время расширять показания?

Профессор А.Ф. Вербовой, д.м.н. Н.И. Вербовая, Т.В. Ломонова, к.м.н. Ю.А. Долгих

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

РЕЗЮМЕ

Метформин известен как антидиабетический препарат с середины прошлого века. Он широко применяется в клинической практике при лечении нарушений углеводного обмена. Эффект данного препарата обусловлен влиянием на резистентность к инсулину, которая является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа. Однако в последние два десятилетия стали появляться работы, демонстрирующие его влияние на многие системы организма. В статье приводятся данные, которые представляют интерес с точки зрения возможного расширения показаний к применению метформина. Показано его положительное влияние при болезни Хантингтона и болезни Альцгеймера, улучшение когнитивных функций у больных, перенесших инсульт. Описан противовоспалительный эффект этого препарата, его способность защищать сосуды от воспаления и окислительного стресса. Также метформин обладает благоприятным эффектом при сердечно-сосудистой патологии, оказывает антиатерогенное действие, снижает риски микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Отдельно следует отметить эффективность метформина в отношении различных видов рака. Показано, что он может блокировать рост различных опухолей. Обсуждается вопрос влияния метформина на процессы старения.

Ключевые слова: метформин, бигуаниды, сахарный диабет 2 типа, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, воспаление, окислительный стресс, сердечно-сосудистая система, микрососудистые осложнения, онкология, старение.

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Ломонова Т.В., Долгих Ю.А. Метформин: время расширять показания? РМЖ. 2021;2:37–41.

ABSTRACT

Metformin: is it time to expand the indications?

A.F. Verbovoy, N.I. Verbovaya, T.V. Lomonova, Yu.A. Dolgikh

Samara State Medical University, Samara

Metformin is known as an antidiabetic drug since the middle of the last century. It is widely used in clinical practice concerning the treatment of carbohydrate metabolism disorders. The effect of this drug is due to its impact on insulin resistance, which is a key link in the type 2 diabetes mellitus pathogenesis. However, in the last two decades, there have begun to appear researches demonstrating its effect on many body systems. The article presents data concerning the possible expansion of indications for metformin prescription. Metformin has been shown to have a positive effect in Huntington's disease and Alzheimer's disease, and to improve cognitive function in stroke patients. The anti-inflammatory effect of this drug, its ability to protect blood vessels from inflammation and oxidative stress are described. Metformin also has a beneficial impact in cardiovascular pathology, has an anti-atherogenic mechanism of action, and reduces the risks of micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. Separately, metformin efficacy in various types of cancer should be noted. The article shows its ability to block the progression of various tumors. The question concerning the metformin impact on the aging process is discussed.

Keywords: metformin, biguanides, type 2 diabetes mellitus, Huntington's disease, Alzheimer's disease, inflammation, oxidative stress, cardiovascular system, microvascular complications, oncology, aging.

For citation: Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Lomonova T.V., Dolgikh Yu.A. Metformin: is it time to expand the indications? RMJ. 2021;2:37–41.

ВВЕДЕНИЕ

Бигуанид метформин впервые был описан в 1920-х гг. Emil Werner и James Bell как гуанидинсодержащее соединение, обладающее противодиабетической активностью, и был внедрен в клиническую практику в Европе в 1950-х гг. Однако для лечения диабета препарат был одобрен в США лишь в 1995 г. [1].

За последние десятилетия проведено множество исследований, демонстрирующих воздействие метформина не только на углеводный обмен, но и на различные органы и системы, формируется доказательная база его профилактического влияния на развитие многих заболеваний.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

В исследованиях на мышах продемонстрировано, что метформин увеличивает продолжительность жизни и задерживает начало когнитивных нарушений при болезни

Хантингтона [2, 3]. Также было высказано предположение, что данный бигуанид улучшает неблагоприятные нейроанатомические исходы болезни Альцгеймера [4]. Благоприятное воздействие препарата на нервную систему может быть связано с общепризнанными эффектами метформина, снижающими уровень инсулина, поскольку известно, что гиперинсулинемия ускоряет начало и прогрессирование нейродегенеративных процессов [5].

N. Nath et al. (2009) описано, что при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите метформин оказывает противовоспалительное действие на центральную нервную систему (ЦНС), влияет на макрофаги и Т-лимфоциты. Также препарат оказывает иммуносупрессивное действие, подавляя экспрессию провоспалительных медиаторов (интерферон γ , фактор некроза опухоли α (ФНО- α) интерлейкины (ИЛ) 1 β , -6, -17, iNOS (inducible nitric oxide synthase — индуцибельная синтетаза оксида азота), MMP9 (Matrix metalloproteinase — матриксная металлопротеиназа 9)

и RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted — хемокин, выделяемый Т-клетками при активации) и инфильтрацию сосудистой стенки иммунными клетками, которая блокируется путем снижения экспрессии молекул клеточной адгезии (Cellular Adhesion Molecules, CAMs) (ICAM, VCAM и E-селектин) в клетках сосудов. Авторы заключают, что наблюдаемое ингибирование провоспалительных цитокинов в ЦНС позволяет предположить, что клетки, ответственные за выработку этих цитокинов, могут быть прямой мишенью для метформина [6].

Действие метформина опосредуется через аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМФК), которая является основным регулятором энергетического гомеостаза в клетках, а также терапевтической мишенью при метаболических нарушениях [7]. Активация АМФК в свою очередь влияет на сохранение и образование АТФ [8]. Метформин индуцирует активацию АМФК в мозге и макрофагах мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом и ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и их медиаторов.

Метформин уменьшает проникновение моноклеарных клеток в ЦНС, поскольку ICAM непосредственно участвует в миграции активированных макрофагов через гематоэнцефалический барьер. Эти наблюдения согласуются с данными, опубликованными в двух разных клинических исследованиях, в которых применение метформина у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом (СД) 2 типа снижало уровни растворимых ICAM, VCAM и E-селектин [9, 10].

В ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo* показано, что метформин способен непосредственно усиливать нейрогенез в нервных стволовых клетках и может положительно влиять на некоторые расстройства нервной системы. J. Wang et al. (2012) [11] ранее показали, что белок CREB, связывающий транскрипционный коактиватор, также известный как CREBВР или СВР, максимально стимулирует развитие эмбриональных клеток — предшественников нервных клеток. Также авторы продемонстрировали, что воздействие СВР на нейрогенез требует активации СВР атипичной протеинкиназой С (аПКС). Поскольку способность метформина подавлять глюконеогенез в печени реализуется посредством фосфорилирования СВР в серине через аПКС, исследователи предположили, что лечение метформином может активировать ось АФМК → аПКС/СВР в нервных стволовых клетках, создавая тем самым новые нейроны [11].

R. Prakash et al. (2013) продемонстрировали, что применение метформина у крыс с СД 2 типа способствовало восстановлению сосудов после инсульта и уменьшению когнитивного дефицита [12]. M. Abdelsaid et al. (2015) показали, что лечение метформином снижает окислительный стресс у пациентов с СД 2 типа, перенесших инсульт. Предполагается, что препарат обладает прямыми антиоксидантными эффектами, которые сопровождаются повышением выживаемости эндотелиальных клеток и ангиогенезом [13].

МЕТФОРМИН И ВОСПАЛЕНИЕ

Системное воспаление, окислительный и дикарбонильный стресс играют важную роль в патогенезе СД 2 типа. В исследовании H. Malinska' et al. (2016) [14] обнаружено, что лечение метформином снижало циркулирующие уровни маркеров воспалительного ответа ИЛ-6, ФНО- α и моноцитарный хемотаксический фактор-1, в то время как уров-

ни С-реактивного белка (СРБ) не изменялись. Метформин значительно снижал окислительный стресс (уровни конъюгированных диенов и реактивных веществ тиобарбитуровой кислоты) и дикарбонильный стресс (уровни метилглиоксаля) в левом желудочке, но не в почках. Кроме того, лечение метформином уменьшает липолиз жировой ткани, связанный с СРБ. Авторы делают вывод, что при высоком уровне СРБ метформин защищает сосуды от воспаления и окислительного и дикарбонильного стресса в сердце, но не в почках. Соответственно, эти кардиопротективные эффекты метформина могут быть особенно значимы у пациентов с СД 2 типа и высоким уровнем СРБ.

На основании современных стандартов медицинской помощи метформин используется для лечения пациентов с СД 2 типа и некоторыми другими состояниями, такими как синдром поликистозных яичников. Однако представляется возможным, что метформин можно использовать как профилактическое средство для более широкого круга пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И МЕТФОРМИН

Одним из эффектов метформина является снижение накопления липидов в миокарде. Известно, что липотоксичность служит признаком «диабетического сердца» [15]. Внутриклеточное накопление липидов вызывает начальную гипертрофию сердца с последующей дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и так называемой преждевременной липид-индуцированной программированной гибелью клеток. В экспериментальном исследовании H.C. Chiu et al. (2001) у крыс с инсулинорезистентностью обнаружены типичные признаки кардиомиопатии, осложненной увеличением содержания липидов в миокарде и апоптозом. Вполне вероятно, что метформин, уменьшая циркулирующие свободные жирные кислоты (СЖК) и снижая инсулинорезистентность, замедляет потери АТФ миоцитов в условиях высоких концентраций СЖК в плазме [16].

Известно, что метформин усиливает базальное и стимулированное инсулином поглощение глюкозы в кардиомиоцитах, что способствует окислению СЖК, снижая тем самым липотоксичность [17].

Вероятным механизмом, с помощью которого метформин влияет на ремоделирование ЛЖ, является стимуляция продукции оксида азота (NO), которая играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и функции сердца [18]. A. Cittadini et al. (2012) обнаружили значительное увеличение содержания эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в миокарде за счет стимуляции транскрипции гена eNOS у пациентов, принимающих метформин [19]. Хорошо известно, что АМФК повышает активность eNOS и биодоступность NO [20, 21]. NO обладает кардиопротективными свойствами, которые включают снижение апоптоза, окисления и воспаления, а также улучшение митохондриальной функции [18]. На основании этих исследований выдвинута гипотеза о том, что стимуляция АМФК eNOS может являться связующим звеном между метаболической адаптацией и сердечно-сосудистой функцией в стрессовых условиях, таких как хроническая сердечная недостаточность, за счет увеличения поглощения глюкозы и стимулирования транслокации глюкозного транспортера типа 4 (Glucose transporter type 4, GLUT-4) [22].

В работе M. Yin et al. (2011) показано, что длительное парентеральное введение метформина связано с улучшением

сердечной функции и ремоделирования сердца у крыс после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Основные выводы заключаются в том, что длительное лечение метформином (в течение 12 нед.) после ИМ значительно уменьшает выраженность ремоделирования сердца, о чем свидетельствуют уменьшение площади некроза и гипертрофии ЛЖ, снижение содержания предсердного натрийуретического пептида, улучшение метаболизма глюкозы в клетках [23]. До недавнего времени метформин был противопоказан при сердечной недостаточности (СН), в основном из-за опасений развития лактатацидоза. Тем не менее эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что метформин безопасен и является препаратом первой линии выбора у пациентов с СД 2 типа, страдающих СН. В исследовании «случай — контроль» у пациентов с СД 2 типа и СН метформин ассоциировался со снижением общей смертности от всех причин [24]. Исследование A. Abualsuod et al. (2015) подтверждает концепцию того, что использование метформина у пациентов с СД связано с более низкой 30-дневной смертностью от всех причин и тенденцией к снижению 12-месячной смертности от всех причин после ИМ, без заметного улучшения фракции выброса ЛЖ [25].

F. Forouzanmehr et al. (2014) высказали мнение, что метформин проявляет свои кардиопротективные свойства, скорее всего, плейотропным путем. Этот плейотропный механизм, обусловленный влиянием на функцию митохондрий, может объяснять такой эффект метформина, как уменьшение выраженности атеросклероза независимо от метаболизма холестерина [26].

Применение метформина было связано со снижением риска возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа. Вероятно, это обусловлено ослаблением миолиза, вызванного тахикардией предсердных клеток, и окислительного стресса [27].

Метформин также может уменьшать легочную гипертензию. A. Dean et al. (2016) в своей работе сообщают, что препарат способствовал снижению систолического давления в правом желудочке, уменьшал гипертрофию правого желудочка и выраженность ремоделирования легочных сосудов. Кроме того, метформин усиливал экспрессию АМФК, снижал уровень эстрогена в легких и уровень ароматазы — фермента, метаболизирующего эстроген [28].

Активация АМФК приводит к развитию гипертрофии миокарда, хотя лежащие в ее основе молекулярные механизмы остаются неясными. Результаты исследования J.S. Hernández et al. (2014) показали, что метформин снижает количество рецепторов к ангиотензину II в кардиомиоцитах, что предотвращает развитие гипертрофии. Авторы объясняют это воздействием метформина на АМФК, которая снижает количество рецепторов к АТ II посредством подавления генов, кодирующих эти рецепторы. Кроме того, авторы обнаружили, что метформин влияет на митохондриальную дисфункцию, однако механизмы его влияния пока неизвестны [29].

Инфильтрация моноцитов в интиму сосудистой стенки с их последующей дифференцировкой в макрофаги усиливает атеросклероз, инициируя воспаление в стенке сосуда. S.B. Vasamsetti et al. (2015) исследовали молекулярные механизмы, ответственные за дифференцировку моноцитов в макрофаги, и влияние метформина на регрессию опосредованного АТ II образования атероматозных бляшек у мышей. Метформин вызывал ингибирование дифференцировки моноцитов в макрофаги и уменьшение инфильтра-

ции моноцитов в интиму сосудистой стенки за счет увеличения активации АМФК, что приводило к снижению АТ II-индуцированного образования атероматозных бляшек и аневризмы аорты [30].

X. Cao et al. (2013) исследовали влияние метформина на кальцификацию сосудов. Отмечено, что в клетках гладких мышц аорты крыс бигуанид значительно уменьшал индуцированное β -глицерофосфатом осаждение кальция и активность щелочной фосфатазы, что соответствовало уменьшению экспрессии некоторых специфических генов в остеобластоподобных клетках и положительному влиянию на экспрессию α -актина, специфического белка клеток гладких мышц, через влияние на АМФК и eNOS [31].

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА РАЗВИТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ряд исследований показал, что метформин снижает риски диабетических микро- и макрососудистых осложнений. Одним из основных патогенетических механизмов, приводящих к развитию поздних осложнений СД, является неферментативное гликирование, при котором повреждение опосредуется повышенным производством высокореактивных соединений глюкозы и α -дикарбонила, которые приводят к образованию продуктов гликирования (Advanced glycation end-products, AGE). P. Beisswenger, D. Ruggiero-Lopez (2003) предположили, что одним из важных объяснений влияния метформина на диабетические осложнения может быть его способность уменьшать токсическое влияние дикарбониллов и AGE. Этот эффект может быть сопряжен либо со связыванием α -дикарбониллов, метилглиоксаля или 3-дезоксиглюкозона, либо с увеличением ферментативной детоксикации. В работе авторов представлены данные, подтверждающие внеклеточное связывание метилглиоксаля метформином с образованием специфического продукта — триазепинона *in vivo*. Этот продукт конденсации, по-видимому, является лишь одним из нескольких неактивных конечных продуктов, возникающих в результате этой химической реакции. Обсуждается возможность того, что эти или другие продукты конденсации (гидроимидазолонны) могут указывать на инактивацию метилглиоксаля метформином [32].

AGE и их рецепторы (RAGE) играют роль в тубулоинтерстициальном повреждении при диабетической нефропатии. Было показано, что метформин уменьшает повреждение тубулярных клеток почек. В работе Y. Ishibashi et al. (2012) ингибитор АМФК значительно блокировал воздействие метформина на экспрессию гена RAGE и генерацию активных форм кислорода в тубулярных клетках, подвергшихся воздействию AGE. Авторы предполагают, что метформин может ингибировать вызванный AGE апоптоз, а также воспалительные и фиброзные реакции в тубулярных клетках, вероятно, за счет снижения генерации активных форм кислорода посредством подавления экспрессии RAGE и активации АМФК [33].

МЕТФОРМИН И ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Представляет интерес влияние метформина на функцию щитовидной железы (ЩЖ). В работе M. Karimifar et al. (2014) исследовали влияние метформина на функцию ЩЖ у пациентов с инсулинорезистентностью. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

клиническом исследовании было обследовано 89 человек с предиабетом в возрасте 18–65 лет. Было выявлено, что у них метформин снижал уровень сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ). У пациентов с ТТГ более 2,5 мкЕд/мл на фоне использования метформина уменьшался размер небольших узлов ЩЖ и предотвращалось увеличение ее объема [34]. В опубликованном в 2014 г. метаанализе приводятся данные о влиянии метформина на функцию ЩЖ у пациентов с СД 2 типа. В 6 из 7 анализируемых исследований было выявлено снижение уровня ТТГ на фоне применения метформина у больных СД 2 типа как с манифестным, так и с субклиническим гипотиреозом. У пациентов с эутиреозом изменений уровня ТТГ обнаружено не было [35].

ОНКОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Интересно, что недавние исследования показали, что метформин может блокировать рост различных опухолей. В литературе имеются данные, что метформин может оказывать онкопротективное действие, подавляя трансформационные и пролиферативные процессы, которые инициируют канцерогенез. Противоопухолевое действие метформина включает усиление фосфорилирования киназы В1 печени, активацию АМФК и ингибирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что снижает рост клеток. Молекулярные мишени метформина в раковых клетках (например, mTOR, HER2) аналогичны тем, что используются в настоящее время для терапии рака [36, 37]. Противоопухолевые эффекты метформина с помощью как прямых (инсулиннезависимых), так и непрямых (инсулинзависимых) механизмов обсуждаются с точки зрения его воздействия на онтогенез раковых стволовых клеток, включая эпителиально-мезенхимальный переход и микроРНК-регулируемую дедифференцировку раковых стволовых клеток. Метформин может регулировать клеточное старение, врожденную защиту от клеточной гибели. Имеются факты, свидетельствующие о том, что основной мишенью метформина является этап импортизации во время онкогенеза [38]. Во-первых, метформин активирует контрольные точки ответа на повреждение внутриклеточной ДНК. Во-вторых, метформин ослабляет эффект АТФ-генерирующего гликолитического метаболита — эффект Варбурга, который необходим для самообновления и пролиферации раковых стволовых клеток. S. Del Barco et al. (2011) предполагают, что если терапия метформином представляет собой свое-образный барьер против онкогенеза путем снижения порога старения, вызванного стрессом, то применение препарата может иметь важное значение в лечении рака. Текущие и будущие клинические исследования позволят выяснить, можно ли будет использовать метформин в профилактических и лечебных целях в качестве дополнения к современной терапии опухолей [39].

Недавние исследования также показали, что метформин может иметь дополнительные преимущества в области урологической онкологии. Было показано, что использование метформина связано со снижением заболеваемости и улучшением исходов рака предстательной железы (РПЖ), рака мочевого пузыря и рака почек [40]. Механизм, с помощью которого метформин действует как протективный агент, препятствующий инициации и прогрессированию РПЖ, неизвестен. Увеличение числа копий ДНК протоонкогенного белка с-Мyc

играет ключевую роль в ранней трансформации клеток эпителия простаты и в росте РПЖ. T. Akinyeke et al. (2013) изучили влияние метформина на экспрессию с-Мyc и прогрессирование рака. Показано, что у мышей с интраэпителиальной неоплазией предстательной железы метформин ослаблял ее развитие, избирательно ингибировал рост клеток РПЖ, стимулируя остановку клеточного цикла и апоптоз, при этом не влияя на рост нормальных эпителиальных клеток предстательной железы. Уменьшение роста неоплазии при применении метформина было связано со снижением уровня андрогенных рецепторов и маркера пролиферации Ki-67 в предстательной железе. Таким образом, метформин может ингибировать интраэпителиальную неоплазию предстательной железы, трансформирующуюся в рак, путем снижения с-Мyc, сверхэкспрессированного онкогена [41].

В исследовании K. Hosono et al. (2010) был оценен химиопротективный эффект метформина в отношении ректальных аберрантных очагов крипт, которые являются эндоскопическим суррогатным маркером колоректального рака. У пациентов, принимавших метформин, наблюдалось значительное уменьшение среднего числа ректальных аберрантных очагов крипт по сравнению с таковым у лиц контрольной группы. Индекс ядерных антигенов пролиферирующих клеток также значительно снижался, а индекс апоптотических клеток оставался неизменным в нормальном ректальном эпителии у пациентов при приеме метформина [42].

R.M. Memmott et al. (2010) заявляют, что метформин может применяться для химиофилактики рака легких, поскольку он активирует АМФК, которая может ингибировать mTOR. Эти выводы были получены в исследованиях на мышах, которым вводили метформин после воздействия табачного канцерогена 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона. Метформин уменьшал опухолевую нагрузку на 72%, что коррелировало с уменьшением клеточной пролиферации и выраженным ингибированием mTOR в опухолях [43].

Недавний метаанализ, проведенный S.J. Ma et al. (2016) и включавший 11 когортных исследований, показал, что метформин улучшает выживаемость пациентов с СД 2 типа, страдающих раком печени [44].

С другой стороны, в литературе есть указания на отсутствие влияния метформина на течение рака поджелудочной железы. R. Chaiteerakij et al. (2016) изучили влияние метформина на выживаемость в группе пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы. Полученные результаты не подтверждают преимущества применения метформина у данных пациентов [45].

АМФК действует как основной датчик клеточного энергетического статуса при раке и играет роль в повышении чувствительности клеток к противораковым агентам. W.Y. Shi et al. (2012) показали, что АМФК была инактивирована при лимфоме и связана с активацией пути mTOR. Активатор АМФК метформин потенциально ингибирует рост клеток В- и Т-лимфомы. Сильное противоопухолевое действие также наблюдалось на клетках первичной лимфомы при сохранении нормального кровотока *ex vivo*. Индуцированная метформином активация АМФК была связана с ингибированием передачи сигналов mTOR без вовлечения внутриклеточных белков семейства протеинкиназ В. Кроме того, реакция лимфомы на химиотерапевтический агент доксорубин и ингиби-

тор mTOR темсиролимус значительно усиливалась при одновременном лечении метформином. Фармакологическое и молекулярное снижение АМФК способствует ослаблению ингибирования роста клеток лимфомы и приводит к лекарственной сенсбилизации. *In vivo* метформин индуцировал активацию АМФК, ингибирование mTOR и значительно блокировал рост опухоли в ксенотрансплантатах мышины лимфомы. При этом комбинированное лечение пероральным метформином с доксорубицином или темсиролимусом вызвало аутофагию клеток лимфомы и сопровождалось более выраженным эффектом, чем применение препаратов в отдельности [46].

T. Tomić et al. (2011) показали, что метформин оказывает антипролиферативное действие на клетки меланомы, тогда как нормальные меланоциты человека устойчивы к антипролиферативным эффектам метформина [47].

Ожидается, что метформин будет оказывать противоопухолевое действие и при злокачественных новообразованиях в гинекологической практике. Его эффективность была подтверждена в доклинических исследованиях и клинических испытаниях при раке эндометрия, раке шейки матки, раке яичников и раке молочной железы [48].

АНТИВОЗРАСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

В последние годы обсуждается, что метформин замедляет процессы старения. По данным W. De Haes et al. (2014), метформин продлевает продолжительность жизни, запуская процесс адаптивных реакций митохондрий в ответ на стресс — митогормезис [49].

В течение последнего десятилетия интенсивный поиск средств против старения привел к выводу, что как инсулин/ИФР (инсулиноподобный фактор роста) -подобные пути передачи сигналов, так и mTOR ответственны за старение и возрастную патологию у дрожжей, червей, насекомых и млекопитающих. mTOR активируется питательными веществами, цитокинами, инсулином и связанными с ними факторами роста посредством передачи сигналов фосфатидилинозитол-3-ОН-киназы (Phosphoinositide 3-kinases) и протеинкиназ В. mTOR стимулирует синтез белков и липидов, ингибирует аутофагию и регулирует функции митохондрий и метаболизм глюкозы. Кроме того, mTOR управляет героконверсией — клеточным старением. Предполагается, что метформин действует через аналогичный механизм [50].

Существует 9 предварительных признаков старения у млекопитающих, которые могут быть общими у различных организмов: нестабильность генома, истощение теломер, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, нарушение регуляции чувствительности к питательным веществам, дисфункция митохондрий, клеточное старение, истощение стволовых клеток и изменение межклеточных связей. Существует сходство в характере изменений, наблюдаемых при нормальном старении и канцерогенезе. Предполагается, что метформин влияет на процессы в обоих случаях [50].

В результате когортного исследования среди пациентов в возрасте 65–89 лет с СД 2 типа показано, что метформин потенциально может способствовать долголетию, предотвращая развитие немощности у пожилых людей с СД 2 типа [51].

Все эти данные убеждают нас в том, что метформин является перспективным препаратом для профилактики старения у людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метформин является известным препаратом, который широко применяется в медицинской практике. Всем известно его влияние на углеводный обмен посредством увеличения чувствительности к инсулину. Однако это не единственный эффект метформина. У пациентов с СД 2 типа данный препарат снижает риск развития сосудистых осложнений. Также рядом авторов показано, что метформин оказывает положительное действие при различных заболеваниях, среди которых патология нервной и сердечно-сосудистой систем. Перспективным является активное изучение протективных свойств метформина в отношении онкологических заболеваний, которые ежегодно уносят жизни огромного количества людей. Использование этого препарата у данной категории пациентов поможет проводить более эффективную терапию и улучшить результаты лечения. Накопленные данные позволяют предположить, что в будущем показания к применению метформина будут расширены.

Литература

1. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574–579. DOI: 10.1056/NEJM199602293340906.
2. Ma T.C., Buescher J.L., Oatis B. et al. Metformin therapy in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurosci Lett.* 2007;411(2):98–103. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.10.039.
3. Arnoux I., Willam M., Griesche N. et al. Metformin reverses early cortical network dysfunction and behavior changes in Huntington's disease. *Elife.* 2018;7:e38744. DOI: 10.7554/eLife.38744.
4. Menendez J.A., Vazquez-Martin A. Rejuvenating regeneration Metformin activates endogenous adult stem cells. *Cell Cycle.* 2012;11(19):3521–3522. DOI: 10.4161/cc.21878.
5. De la Monte S.M., Longato L., Tong M., Wands J.R. Insulin resistance and neurodegeneration: Roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10:1049–1060.
6. Nath N., Khan M., Paintlia M.K. et al. Metformin Attenuated the Autoimmune Disease of the Central Nervous System in Animal Models of Multiple Sclerosis. *J Immunol.* 2009;182(12):8005–8014. DOI: 10.4049/jimmunol.0803563.
7. Viollet B., Mounier R., Leclerc J. et al. Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab.* 2007;33:395–402. DOI: 10.1016/j.diabet.2007.10.004.
8. Hardie D.G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:774–785. DOI: 10.1038/nrm2249.
9. Caballero A.E., Delgado A., Aguilar-Salinas C.A. et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3943–3948 DOI: 10.1210/jc.2004-0019.
10. De Jager J., Kooy A., Leher P. et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 2005;257:100–109. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01420.x.
11. Wang J., Gallagher D., DeVito L.M. et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell.* 2012;11:23–35. DOI: 10.1016/j.stem.2012.03.016.
12. Prakash R., Li W., Qu Z. et al. Vascularization pattern after ischemic stroke is different in control versus diabetic rats: relevance to stroke recovery. *Stroke.* 2013;44:2875–2882. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001660.
13. Abdelsaid M., Prakash R., Li W. et al. Metformin Treatment in the Period After Stroke Prevents Nitrate Stress and Restores Angiogenic Signaling in the Brain in Diabetes. *Diabetes.* 2015;64(5):1804–1817. DOI: 10.2337/db14-1423.
14. Malinská H., Oliyarnyk O., Škop V. et al. Effects of Metformin on Tissue Oxidative and Dicarboxyl Stress in Transgenic Spontaneously Hypertensive Rats Expressing Human C-Reactive Protein. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150924. DOI: 10.1371/journal.pone.0150924.
15. McGavock J.M., Lingvay I., Zib I. et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation.* 2007;116:1170–1175.
16. Chiu H.C., Kovacs A., Ford D.A. et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2001;107:813–822. DOI: 10.1172/JCI10947.
17. Bertrand L., Ginion A., Beauvoise C. et al. AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an in vitro model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H239–H250. DOI: 10.1152/ajpheart.01269.2005.
18. Rakhit R.D., Marber M.S. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection? *Heart.* 2001;86:368–372. DOI: 10.1136/heart.86.4.368.
19. Cittadini A., Napoli R., Monti M.G. et al. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. *Diabetes.* 2012;61(4):944–953. DOI: 10.2337/db11-1132.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

МЕТФОРМИН — АКТИВАТОР АМФ-ЗАВИСИМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ. ИЗВЕСТНЫЕ И НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

© А.М. Мкртумян¹, Т.Н. Маркова^{1,2}, М.А. Овчинникова^{1*}, И.А. Иванова¹, К.В. Кузьменко¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

²Городская клиническая больница №52, Москва

Метформин, известный медицинскому сообществу как препарат выбора при сахарном диабете 2-го типа, относится к группе бигуанидов и давно используется в клинической практике, демонстрируя успешные результаты лечения. Долгое время знания о фармакодинамических свойствах метформина ограничивались следующими общеизвестными механизмами: снижением гипергликемии, обусловленным повышением чувствительности периферических рецепторов к инсулину и утилизацией глюкозы клетками, торможением глюконеогенеза в печени и увеличением транспортной емкости всех типов мембранных переносчиков глюкозы, активацией фибринолиза и уменьшением содержания атерогенных липопротеидов. Исследования последних лет показывают, что спектр положительных плеiotропных эффектов не исчерпывается вышеперечисленным, а молекулярные механизмы действия препарата сложнее, чем считалось ранее. В настоящей статье представлены менее известные, но не менее значимые положительные эффекты метформина, в частности, антионкогенный, противовирусный и антивозрастной. Мы акцентируем внимание на том, что первостепенным механизмом действия, благодаря которому возможна реализация практически всех благоприятных эффектов, является активация 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК). В свете современной научной информации о фармакологии препарата, а также патогенетической неопределенности термина «бигуанид» представляется справедливым и обоснованным использовать в отношении метформина более актуальную дефиницию — «активатор АМФК».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метформин; АМФ-активируемая протеинкиназа; антионкогенное действие; противовирусное действие; антивозрастное действие; инсулинорезистентность

METFORMIN AS AN ACTIVATOR OF AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE. KNOWN AND NEW MECHANISMS OF ACTION

© Ashot M. Mkrtumyan¹, Tatiana N. Markova^{1,2}, Margarita A. Ovchinnikova^{1*}, Irina A. Ivanova¹, Ksenia V. Kuzmenko¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Moscow City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Metformin, known in the medical community as the drug of first choice for type 2 diabetes mellitus, belongs to the group of biguanides and has proven to be an effective treatment in clinical practice. Our knowledge of the pharmacodynamic properties of metformin has long been limited to the following well-known mechanisms: a decrease in hyperglycemia due to an increase in peripheral insulin sensitivity, glucose utilization by cells, inhibition of hepatic gluconeogenesis, an increase in the capacity of all types of membrane glucose transporters, activation of fibrinolysis, and a decrease in the levels of atherogenic lipoproteins. Recent studies show that the range of positive pleiotropic effects of metformin is not limited to the above, and that the molecular mechanisms of its action are more complex than previously thought. This article presents a less known, but equally important action of metformin, in particular, its anti-oncogenic, antiviral, and anti-aging effects. In our study, we highlight that the activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) should be considered as the primary mechanism of action through which almost all beneficial effects are achieved. In the light of recent scientific advances in metformin pharmacology, together with the pathogenetic uncertainty of the term «biguanide», it seems fair and reasonable to apply a more relevant definition to the drug, namely «AMPK activator».

KEYWORDS: metformin; AMP-activated protein kinase; anti-oncogenic effect; antiviral effect; anti-aging effect; insulin resistance

Метформин, представитель класса бигуанидов, остается препаратом первой линии терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) на протяжении многих лет. К известным механизмам антигипергликемического действия метформина относятся: ингибирование печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза, усиление синтеза гликогена путем активации гликогенсинтазы, уменьшение инсулинорезистентности периферических тканей посредством нормализации активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и стимуляции захвата глю-

козы мембранными белками-переносчиками (GLUT-4, GLUT-1) в клетках инсулинзависимых тканей. Наряду с этим, метформин оказывает положительное воздействие на обмен липидов, снижая уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [1]. Исследования D.K. Nagi и соавт. показали, что лечение метформином ассоциировано с улучшением фибринолитических свойств крови за счет подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена (PAI-1) [2]. Вышеперечисленные эффекты

метформина общеизвестны и приведены в официальной инструкции к препарату, однако современная научная литература описывает широкий спектр других патологических состояний, при которых метформин оказывает благоприятное влияние. В частности, установлено антионкогенное действие [3]; увеличивается доказательная база в пользу противовирусного и антивозрастного эффектов [4, 5]. Продемонстрировано снижение риска остеопоротических переломов и улучшение функции миокарда у пациентов с СД2, получающих метформин [6, 7]. Опубликован ряд научных работ об успешном использовании метформина в качестве адъювантной терапии при метаболическом синдроме, туберкулезе, синдроме поликистозных яичников и поликистозной болезни почек [8–10]. Такое множество и богатое разнообразие эффектов побуждают задаться вопросом: какой же непосредственный механизм действия лежит в основе вышеуказанных клинических достижений? Отражает ли хрестоматийное понятие «бигуанид» реальную фармакодинамику препарата, наподобие таких дефиниций противодиабетических классов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)? В результате ряда доклинических исследований были выявлены более тонкие молекулярные пути реализации плейотроп-

ных эффектов метформина. «Дирижером», который направляет, регулирует эти внутриклеточные процессы, является АМФ-зависимая протеинкиназа (АМФК). Стоит отметить, что некоторые зарубежные авторы при описании метформина начинают использовать термины: «агонист АМФК», «активатор АМФК» [11, 12], которые, на наш взгляд, крайне точно и емко отражают актуальный на сегодня механизм действия препарата в отношении практически всех положительных эффектов. В рамках данной статьи остановимся на трех из них.

АНТИОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТФОРМИНА

На протяжении десятилетий связь СД2 и рака остается предметом многочисленных дискуссий и научных исследований. Первые доказательства этой связи были опубликованы в 1960-х годах на основании популяционных исследований [13]. К настоящему времени установлено, что СД2 ассоциирован с более высоким риском развития рака печени, поджелудочной железы, эндометрия, толстой и прямой кишки, молочной железы и мочевого пузыря [14]. Поэтому краеугольным камнем стоит вопрос своевременной и эффективной профилактики злокачественных новообразований в данной популяции. Особый интерес представляет метформин, показавший в ряде исследований влияние на онкогенез (табл. 1).

Таблица 1. Исследования, оценивающие эффекты метформина у пациентов с различными видами рака

Вид рака	Авторы	Дизайн исследования	Цель исследования	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата
Рак молочной железы	R.T. Chlebowski [15]	Когортное исследование из числа участников клинических испытаний «Инициативы по охране здоровья женщин» (наблюдение в течение 11,8 года)	Оценить связь между заболеваемостью раком молочной железы у женщин с СД2, принимающих метформин и не принимающих метформин	68 019 женщин 50–79 лет (в том числе 3401 с СД2, из них 556 получали метформин), за время наблюдения – 3273 случая диагностированных инвазивных форм рака молочной железы	По сравнению с женщинами без СД2 заболеваемость раком молочной железы у женщин с СД2 различалась в зависимости от принимаемого противодиабетического препарата ($P=0,04$). Женщины с СД2, не получавшие метформин, имели более высокую заболеваемость раком молочной железы (отношение рисков (ОР) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,45), а женщины с СД2, получавшие метформин, имели более низкую заболеваемость раком молочной железы (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99). Связь наблюдалась для опухолей, положительных как по рецептору эстрогена (ER), так и по рецептору прогестерона (PgR), и для опухолей, отрицательных по рецептору HER2	Позитивный эффект
Рак молочной железы	P.J. Goodwin [16]	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование в период с августа 2010 г. до октября 2020 г. (Канада, Швейцария, США и Великобритания)	Первичная конечная точка: инвазивная безрецидивная выживаемость при раке молочной железы, положительном по гормональным рецепторам	3649 женщин без СД2 с нематастатическим раком молочной железы высокого риска, получавших стандартную терапию (1824 принимали метформин 850 мг)	Частота случаев инвазивной безрецидивной выживаемости составила 2,78 на 100 пациенто-лет в группе метформина по сравнению с 2,74 на 100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 1,01; 95% ДИ 0,84–1,21; $P=0,93$), а уровень смертности составил 1,46 на 100 пациенто-лет в группе метформина против 1,32 на 100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 1,10; 95% ДИ 0,86–1,41; $P=0,47$). Среди пациентов с ER/PgR-, наблюдаемых в среднем в течение 94,1 месяца, частота случаев безрецидивной выживаемости составила 3,58 против 3,60 на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 1,01; 95% ДИ 0,79–1,30; $P=0,92$)	Нейтральный эффект

Окончание таблицы 1

Вид рака	Авторы	Дизайн исследования	Цель исследования	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата
Рак молочной железы	Hee Jeong Kim [17]	База данных Медицинского центра Асан в период с 1997 г. по 2007 г. (случай-контроль)	Оценить связь использования метформина с выживаемостью пациенток с СД2 и раком молочной железы в зависимости от подтипа рака молочной железы и системного лечения	6967 женщин с диагностированным раком молочной железы (6581 без СД2, 202 с СД2, получавших метформин, 184 с СД2, не получавших метформин)	В анализе Каплана–Мейера группа пациентов с СД2, получающих метформин, имела лучшую общую и онкоспецифическую выживаемость по сравнению с группой без метформина ($P < 0,005$). Не выявлено различий в выживаемости между группой без диабета и группой с СД2 на метформине. В многофакторном анализе группа, не получавшая метформин, имела тенденцию к более высокому риску метастазирования (ОР 5,37; 95% ДИ 1,88–15,28) и смерти от рака молочной железы (ОР 6,51, 95% ДИ 1,88–15,28) при гормон-рецептор+ и HER2- раке молочной железы по сравнению с группой на метформине. Выявлено значительное преимущество метформина в отношении выживаемости группы пациентов с СД2, получавших химиотерапию и эндокринную терапию (ОР для безрецидивной выживаемости 2,14; 95% ДИ 1,14–4,04), в отличие от группы пациентов с СД2, не получавших эти виды лечения	Позитивный эффект
Колоректальный рак	Zhi-Jiang Zhang [18]	База данных PubMed и SciVerse Scopus в период с января 1966 г. по март 2011 г. (2 случай-контроль и 3 ретроспективных когортных исследования в Китае, Корее, Великобритании)	Изучить связь между терапией метформином и заболеваемостью колоректальным раком (в 4 исследованиях) и колоректальной аденомой (в 1 исследовании)	108 161 пациент с СД2	Терапия метформином ассоциирована с более низким риском развития колоректального новообразования, а именно колоректальной аденомы и колоректального рака (ОР 0,63; 95% ДИ 0,50–0,79; $P < 0,001$). В 4 исследованиях, включающих 107 961 пациента с СД2 и 589 случаев колоректального рака в исходе наблюдения, терапия метформином была связана с более низким риском развития колоректального рака (ОР 0,63; ДИ 0,47–0,84; $P = 0,002$). Не выявлено существенной гетерогенности между пятью исследованиями ($Q = 4,86$; $P = 0,30$; $I^2 = 18\%$)	Позитивный эффект
Рак печени	Siddhart Singh [19]	Метаанализ обсервационных исследований (база данных Medline, EMBASE и Web of Science)	Оценить влияние метформина, тиазолидиндионов, производных сульфонилмочевины (СМ) и/или инсулина на риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)	334 307 с СД2 (650 случаев ГЦК)	Выявлено снижение частоты развития ГЦК на 50% при применении метформина ($n = 8$ исследований; ОШ 0,50; 95% ДИ 0,34–0,73), повышение частоты развития ГЦК на 62 и 161% при применении препаратов СМ ($n = 8$ исследований; ОШ 1,62; 95% ДИ 1,16–2,24) и инсулина ($n = 7$; ОШ 2,61; 95% ДИ 1,46–4,65) соответственно. Прием тиазолидиндионов не влиял на риск развития ГЦК ($n = 4$; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,28–1,02). Между исследованиями наблюдалась значительная гетерогенность, что частично объяснялось условиями исследования, местом и тем, были ли исследования скорректированы с учетом одновременного использования других противодиабетических препаратов	Позитивный эффект
Рак эндометрия	E.M. Ko [20]	Ретроспективный когортный анализ в период с 2005 по 2010 гг.	Исследовать связь приема метформина с исходами рака эндометрия (время до рецидива, безрецидивная выживаемость (БРВ), общая выживаемость (ОВ))	1495 с раком эндометрия (363 с СД2, из них 54% получают метформин)	В группе метформина выявлена более высокие БРВ и ОВ. В группе без метформина БРВ в 1,8 раза хуже (95% ДИ 1,1–2,9, $p = 0,02$), ОВ в 2,3 раза хуже (95% ДИ 1,3–4,2, $p = 0,005$) с учетом поправки на возраст, стадию, класс, гистологию и адьювантное лечение. Использование метформина не влияло на время до рецидива — по мнению авторов, из-за снижения общей смертности	Позитивный эффект

Приведенный выше перечень исследований не является исчерпывающим. Научная база регулярно пополняется новыми публикациями, в связи с чем важно упомянуть и об отечественных ученых, вносящих немалый вклад в изучение противоопухолевых эффектов метформина. Так, многолетние научные труды Л.М. Берштейна и соавт. в области клинической онкологии посвящены исследованию точек приложения метформина как противоопухолевого агента (в особенности механизму активации АМФК), феномену приобретенной резистентности к метформину при некоторых видах рака, а также генетическим полиморфизмам, связанным с положительным ответом на метформин [21, 22].

Лежащие в основе патогенеза СД2 инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют ключевую роль в канцерогенезе, поскольку инсулин, являющийся анаболическим гормоном, способен напрямую воздействовать на эпителиальные ткани, стимулируя рост и пролиферацию клеток [23], а также опосредованно влиять на уровни других потенциально онкогенных модуляторов, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие факторы роста, половые гормоны, провоспалительные цитокины [23, 24]. Поэтому неудивительно, что у препарата, снижающего инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, — метформина — выявлено антионкогенное действие. Ряд исследователей, например А.М. Gonzalez-Angulo и М. Sejuela, предлагают классифицировать данный противоопухолевый механизм как непрямой, или инсулинзависимый [23, 25]. Вместе с тем принципиальная роль отводится прямому, или инсулиннезависимому, механизму действия. Основные звенья канцерогенеза и мишени метформина (как препарата-антионкогена) суммированы на рис. 1.

Итак, не прямое действие метформина заключается в снижении концентрации инсулина в крови и впоследствии уровня ИФР-1, регулирующего рост и дифференцировку клеток, апоптоз и злокачественную трансформацию. Поскольку экспрессируются рецепторы к инсулину и ИФР-1 во многих тканях, метформин опосредует снижение влияния данных агентов на пролиферативный статус и жизненный цикл практически каждой клетки организма [23]. Снижение взаимодействия инсулина и ИФР-1 со своими рецепторами на поверхности клеток ограничивает активацию важнейших внутриклеточных сигнальных путей: PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/MAPK. Именно эти пути считаются ответственными за инициацию и прогрессирование опухолевого процесса [26]. Молекулярные механизмы антионкогенного действия метформина, описанные в настоящем разделе, схематично представлены на рис. 2.

В основе прямого действия метформина лежит стимуляция главного «энергетического датчика» клетки — АМФК [27]. Последующий запуск АМФК-зависимых внутриклеточных путей вызывает мощное подавление мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [28]. Поскольку комплекс mTOR является главным регулятором транскрипции генов и синтеза белка, а соответственно, отвечает за инициацию роста, пролиферацию и дифференцировку клеток, активация АМФК приводит к угнетению опухолевого процесса [26, 28]. Кроме того, работа киназы стабилизирует активность транскрипционного фактора p53 — одного из опухолевых супрессоров [29], а также подавляет экспрессию протоонкогена cMyc [30], что также замедляет онкогенез. Примечательно, что для клеток злокачественных новообразований характерно выраженное снижение АМФК-активности [30]. Другой не менее важный антионкогенный путь заключается в ингибировании метформинном

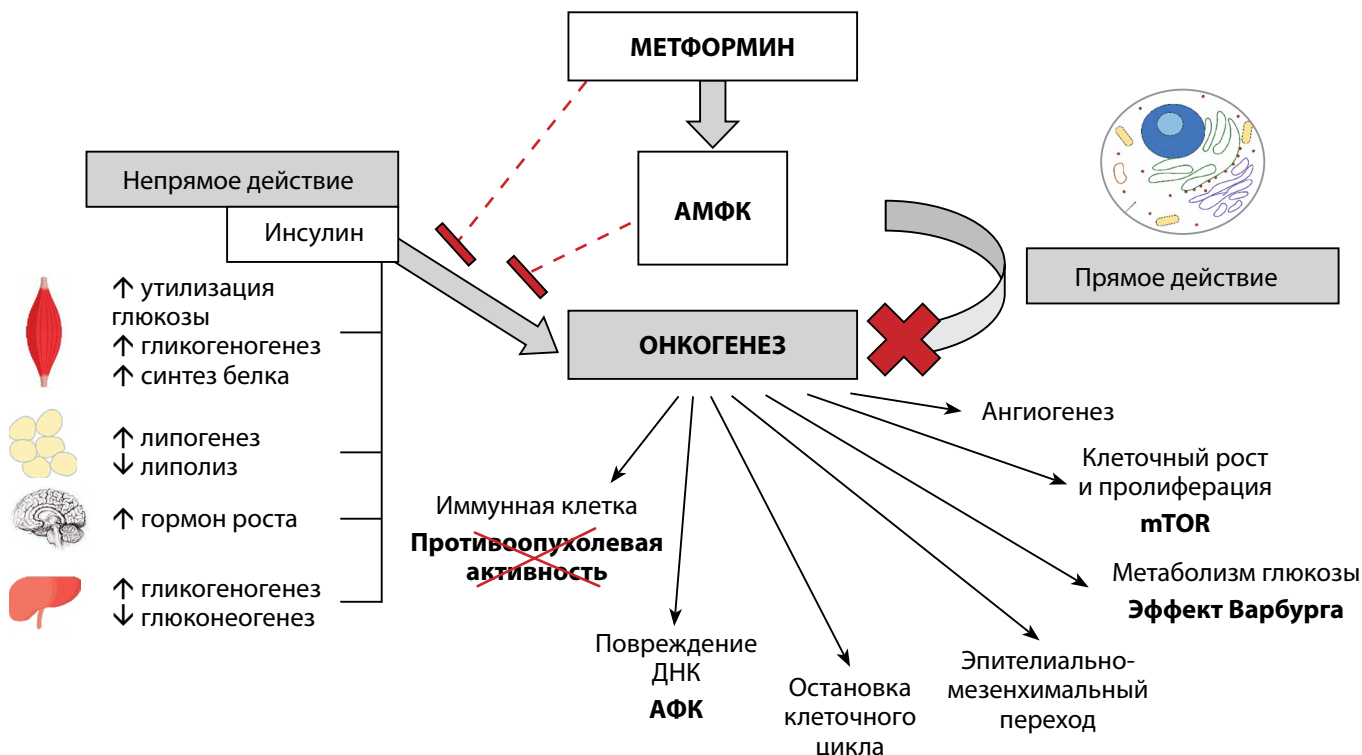


Рисунок 1. Противоопухолевые эффекты метформина. Адаптировано из [23].

Примечание. АМФК — 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, mTOR — мишень рапамицина млекопитающих.

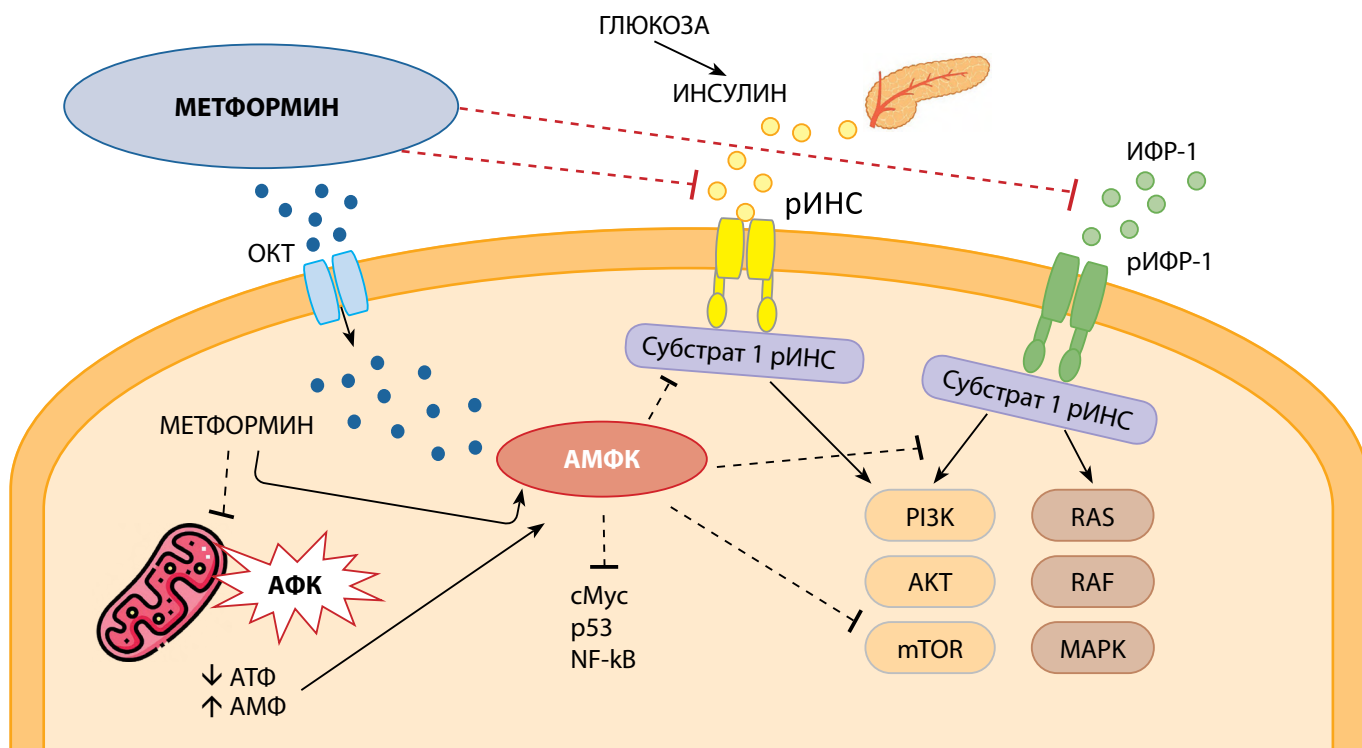


Рисунок 2. Внутриклеточные пути противоопухолевого действия метформина. Адаптировано из [23].

Примечание. ОКТ — органические катионные транспортеры, рИНС — рецептор к инсулину, рИФР-1 — рецептор к ИФР-1, АМФК — 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, АТФ — аденозинтрифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, сМус — белок, кодируемый протоонкогеном сМус, р53 — белок, кодируемый антионкогеном TP53, NF-κB — ядерный фактор «каппа-би», RAS/RAF/MAPK и PI3K/AKT/mTOR — внутриклеточные белковые пути, представляющие собой цепь одноименных белков-киназ в клетке, сигнальный каскад которых заключается в последовательной активации нижележащих белков; RAS — G-белок из семейства ферментов гидролаз, RAF — протоонкогенная серин/треонин-протеинкиназа, MAPK — активируемая митогеном протеинкиназа, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, AKT — протеинкиназа B, mTOR — мишень рапамицина млекопитающих.

комплекса I дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях [31]. Это приводит к дефициту энергетических запасов в клетке и запускает митохондриальный оксидативный стресс, в ходе которого активные формы кислорода (АФК) повреждают ДНК опухолевой клетки [27]. Особое внимание исследователи уделяют влиянию АМФК на опухолевый метаболизм, в частности на присущий многим раковым клеткам «эффект Варбурга» [32]. Суть данного эффекта заключается в том, что даже в аэробных условиях опухолевая клетка активно использует гликолиз для энергообеспечения. Характерная для рака инактивация АМФК способствует растормаживанию индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) и метаболическому сдвигу в сторону «эффекта Варбурга» [30, 32]. Высокоскоростной гликолиз стимулирует рост опухоли в связи с повышенным образованием предшественников липидов, аминокислот и нуклеотидов, а образующийся в большом количестве лактат приводит к закислению внеклеточной среды, создавая благоприятные условия для опухолевой инвазии, метастазирования, уклонения раковых клеток от надзора иммунной системы [30]. Активация АМФК, в свою очередь, вынуждает клетку к переходу от быстрого «гликолитического» образования АТФ к более медленному окислительному фосфорилированию, используемому здоровыми клетками в состоянии покоя (G_0 -фаза клеточного цикла), что губительно для опухолевого генеза [30, 33]. Несмотря на богатую научную базу, интерес ученых к изучению молекулярных механизмов действия метформина только растет. В частности, недавно проведенные исследования

раскрывают совершенно новые звенья противоопухолевого действия метформина. Например, установлено, что метформин активирует путь АМФК/SIRT1 (сиртуин 1)/NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»), приводящий к запуску работы caspase-3 (каспазы-3) и расщеплению белка GSDME (газдермина E). Конечный метаболит газдермина E образует многочисленные поры в плазматической мембране раковой клетки, что обуславливает ее гибель посредством пироптоза [34]. Авторы сообщают, что в будущем данное открытие может привести к использованию метформина в терапии GSDME-экспрессирующих опухолей различной локализации.

Таким образом, прямые и непрямые механизмы антипролиферативной, антиангиогенной и, как следствие, антиканцерогенной активности метформина в первую очередь обусловлены активацией АМФК. К настоящему моменту собрана обширная научная база в поддержку использования метформина в качестве «активатора АМФК», как одного из составляющих многокомпонентной терапии рака. Дальнейшее изучение механизмов действия препарата представляется крайне перспективным в отношении разработки новых подходов к профилактике и лечению онкологических заболеваний.

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТФОРМИНА

Известно, что предшественник метформина, прогуанил, в 1948 г. был одобрен FDA как препарат для лечения малярии. В поисках других противомаларийных

препаратов прогуганил был модифицирован до метформина [35]. С 1950-х годов по 2019 г. имеются данные единичных исследований, в которых изучалась возможность применения метформина при лечении ряда других инфекционных заболеваний, в частности вирусного гриппа [36], вирусного гепатита В и С [37–40], ВИЧ [41], *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [42]. В декабре 2019 г. появились данные о новом опасном вирусном заболевании — COVID-19, которое впоследствии распространилось по всему миру и привело к объявлению пандемии в марте 2020 г. На сегодняшний день известно, что факторами риска летального исхода от COVID-19 являются возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний, наиболее значимыми из которых являются артериальная гипертензия, СД2 и сердечно-сосудистые заболевания [43]. Вышеуказанное привело к анализу безопасности и эффективности исходной терапии сопутствующих заболеваний, в том числе сахароснижающих препаратов. Результаты ряда исследований выявили статистически достоверный положительный эффект метформина на тяжесть течения и летальность от COVID-19 [44]. Так, например, в августе 2021 г. были опубликованы данные крупного метаанализа, проведенного Han T., Ma S., Sun C. и соавт., в который включили 66 914 участников с положительным результатом теста на наличие SARS-CoV-2, где у пациентов с СД2 предшествующее применение метформина снизило риск смертности на 38% (объединенное ОШ=0,62; 95% ДИ 0,50–0,76, $p=0,000$, $I^2=77,6\%$) в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [45]. Ранее в июле 2021 г. медицинскому сообществу представили ретроспективное исследование С.Т. Bramante и соавт. с участием 9555 человек с инфекцией COVID-19 и избыточной массой тела или ожирением (ИМТ>25 кг/м²) со следующими результатами: в группе, принимавшей метформин, выявили значимое снижение смертности от COVID-19 (ОР=0,32; ДИ 0,15–0,66, $p=0,002$) и снижение числа госпитализаций по поводу COVID-19 (ОР=0,78; 95% ДИ 0,58–1,04; $p=0,087$) [46]. Также С.Т. Bramante и соавт. было проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в котором оценивалось влияние метформина, ивермектина и флувоксамина на частоту госпитализаций и смертность у пациентов с COVID-19 (включено 1323 пациента): получено значительное преимущество только у метформина (ОШ для метформина 0,58; 95% ДИ 0,35–0,94) [47]. В 2020 г. в России М.В. Шестаковой и соавт. выполнен ретроспективный анализ, включивший пациентов с СД2 и перенесенными пневмонией/COVID-19, который доказал снижение летальности у пациентов, принимавших метформин (ОР=0,26; 95% ДИ 0,14–0,5; $p<0,0001$) [48]. Годом позже Т.Н. Марковой и А.А. Пономаревой представлены данные ретроспективного анализа влияния применяемых до госпитализации по поводу COVID-19 сахароснижающих препаратов: метформин снижал риск летального исхода в 3,6 раз, в то время как использование других групп сахароснижающих препаратов не выявило статистически значимых результатов [49].

Вышеуказанные результаты подтверждаются в ряде других исследований (С. Kan, A. Lukito, С. Kow), где метформин также снижал риск летального исхода у госпитализированных больных с COVID-19 [50–52]. Y. Li со своей командой провели метаанализ 28 исследований, оце-

нивающих связь между использованием метформина и исходами у пациентов с COVID-19, в том числе в домах престарелых. Метформин показал уменьшение риска смертности на 34% и госпитализации на 27% [53]. W. Yang и соавт. в метаанализе 17 исследований выявили, что прием метформина ассоциирован со снижением смертности (ОР=0,64; 95% ДИ=0,51–0,79) и тяжести течения COVID-19 (ОР=0,81; 95% ДИ 0,66–0,99) [54].

В соответствии с вышеизложенным, к 2023 г. накоплено большое количество научных данных в пользу эффективности метформина против SARS-CoV-2 и других инфекционных агентов. Для понимания противовирусного эффекта метформина рассмотрим механизм проникновения и размножения вируса в клетках хозяина. SARS-CoV-2 связывается с помощью белка шипа [S] с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) клеток человека, в результате чего происходит рецептор-зависимый эндцитоз. Процесс репликации вируса напрямую зависит от вновь синтезированных фосфолипидов и реконструированных мембранных везикул клеток хозяина. Для этого SARS-CoV-2 повышает сигнальную активность PI3K/AKT/mTOR/S6K, что увеличивает выработку липидных анаболических ферментов: синтеза жирных кислот и ацетил-КоА-карбоксилазы. Впоследствии повышается синтез пальмитата, который используется для пальмитоилирования белков и дальнейшего превращения в более сложные липиды, используемые для построения вирусных оболочек и органелл репликации; собранные вирионы высвобождаются путем экзоцитоза. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 и снижение его доступности для лиганда создает дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), приводя к гиперактивации оси AngII/AT1R и запуску воспалительного процесса, опосредованного активацией NF-κB. В результате увеличивается синтез и секреция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (TNFα), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-1 бета (IL-1β) [4, 55].

Ключевая роль в противовирусном действии метформина отводится активации АМФК. Конформационные изменения мембранного белка АПФ2 в связи с фосфорилированием по Ser 680 приводят к ингибированию прикрепления вируса к плазматической мембране клеток. Другим немаловажным эффектом является выключение внутриклеточного мультимолекулярного сигнального комплекса — мишени рапамицинового комплекса 1 (mTORC1), что приводит к остановке процесса клеточной трансляции. Также АМФК фосфорилирует фермент, снижающий активность ацетил-КоА-карбоксилазы, что приводит к подавлению синтеза пальмитата и последующему замедлению сборки вириона. Дополнительный противовирусный механизм метформина заключается в воздействии на вакуолярную АТФазу и Na⁺/H⁺-обменники эндосом клеток, что увеличивает клеточный и эндосомальный pH и подавляет созревание вириона.

В литературе описано иммуномодулирующее действие метформина, которое также опосредуется активацией АМФК. Ингибирование mTORC1, снижение синтеза пальмитата и активности NF-κB, уменьшение вирусозависимого гликолиза и окислительного стресса приводит к подавлению моноцитарно-макрофагальной дифференцировки, усилению дифференцировки Т-клеток в регуляторные Т-клетки и Т-клетки памяти, снижению активации

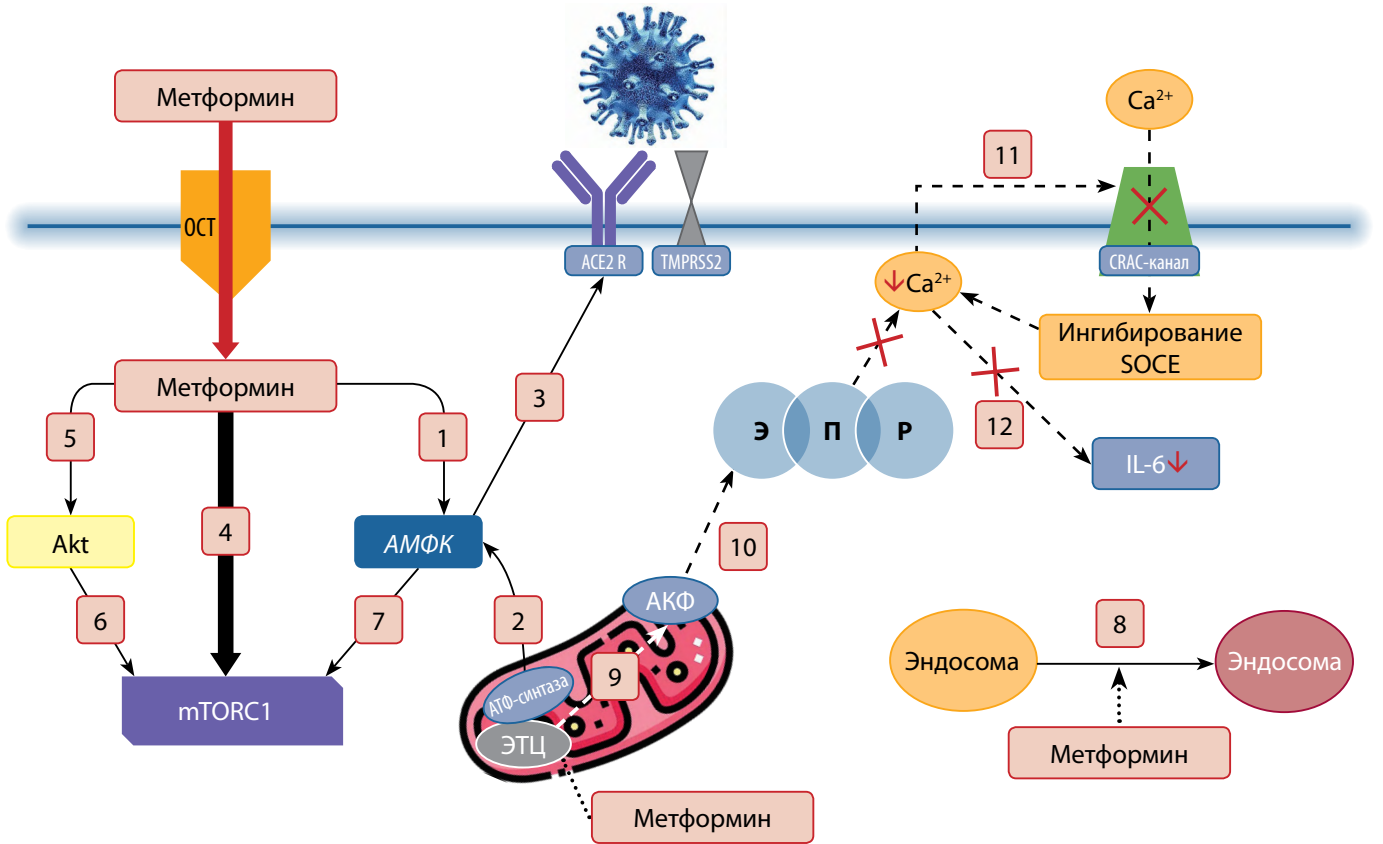


Рисунок 3. Противовирусное действие метформина. Адаптировано из [4].

Примечание. 1. Активация АМФК; 2. Активация АМФК за счет ингибирования дыхательного комплекса 1 ЭТЦ; 3. Ингибирование связывания вируса с АПФ2; 4. Прямое ингибирование mTORC1; 5. Ингибирование Akt; 6, 7. Ингибирование mTORC1; 8. Увеличивает pH эндосомы и снижает репликацию и созревание вируса; 9. Ингибирование митохондриальной генерации АФК; 10. Предотвращение выхода Ca²⁺ из ЭПР под действием АФК; 11. Ингибирование поступления Ca²⁺ через CRAC-канал; 12. Предотвращение Ca²⁺-опосредованного высвобождения IL-6. Примечание: ЭТЦ — электрон-транспортная цепь, АПФ2 (ACE2) — ангиотензинпревращающий фермент 2, ACE2 R — рецептор АПФ2, mTORC1 — мишень рапамицинового комплекса 1, АФК — активные формы кислорода, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, IL-6 — интерлейкин-6, SOCE — деполуправляемый вход кальция, Akt — протеинкиназа B, OCT — органические катионные транспортеры, TMPRSS2 — мембраносвязанная сериновая протеаза, CRAC-канал — кальциевый канал, активируемый высвобождением кальция.

генов, кодирующих ряд провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, увеличению продукции интерферонов (данное действие наблюдается и при других вирусных инфекциях, вызываемых флавивирусами [56], вирусом гепатита В (HBV) [37,40], вирусом Коксаки В3 [57]). За счет ингибирования митохондриальной генерации АФК метформином блокируется высвобождение Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума и поступление Ca²⁺ через CRAC-канал, что предотвращает Ca²⁺-опосредованное высвобождение IL-6 [4, 35, 55, 58]. Вышеуказанные противовирусные эффекты метформина представлены на рис. 3.

Изучается роль метформина в лечении других инфекционных заболеваний. Доказано, что данный препарат играет роль адъюванта при элиминации HBV: прием в комбинации с интерфероном-α2b или ламивудином усиливает противовирусное действие последних. Важно отметить, что этот эффект также обусловлен запуском АМФК, который приводит к снижению экспрессии маркеров активации клеток иммунной системы (CD69, CD71, CD80, CD86) и активации В-клеток, уменьшению экспрессии поверхностного антигена HBV и репликации HBV in vitro [37, 40].

Кроме того, метформин оказывает положительное влияние у пациентов с инсулинорезистентностью, которые получают специфическую терапию по поводу вирусного гепатита С. Известно, что резистентность к инсулину является независимым фактором, обуслов-

ливающим неполный ответ на лечение пегинтерфероном в сочетании с рибавирином, что снижает чувствительность к интерферону, индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов и способствует прогрессированию стеатоза и фиброза печени, что еще больше снижает доступность препаратов против вируса гепатита С (HCV). В одном из РКИ (TRIC-1) изучалась роль метформина как адъювантного агента при лечении гепатита С в дополнение к стандартной терапии. Так, доказано, что у женщин, инфицированных HCV (генотип 1) и имеющих индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) >2, которые получали метформин, наблюдалось большее снижение вирусной нагрузки в течение первых 12 недель терапии и устойчивый противовирусный ответ по сравнению с женщинами, получавшими плацебо [38, 39, 59].

В дополнение к вышесказанному стоит отметить, что метформин показал противомикробное действие в отношении *Trypanosoma cruzi* [60]. In vitro препарат проявляет активность против *Trichinella spiralis*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [42], вирусов Денге и Зика [56].

Таким образом, на сегодня не вызывает сомнения, что метформин обладает как противовирусным, так и иммуномодулирующим эффектом, что приводит к более легкому течению вирусных заболеваний и лучшему ответу на специфическую терапию.

АНТИВОЗРАСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТФОРМИНА

За последние 70 лет практически во всех странах увеличивается продолжительность жизни населения. По данным ВОЗ ожидается, что к 2050 году число лиц старше 60 лет удвоится, старше 80 лет — утроится [61]. В связи с чем увеличивается интерес к препаратам, обладающим геропротективными свойствами. В настоящее время существует значительное количество исследований по антивозрастному действию метформина, которые проводились в основном на различных видах животных: нематодах (*C. elegans*), насекомых (*Drosophila melanogaster*) и грызунах. Результаты данных исследований противоречивы, зависели от доз метформина, а также от вида и возраста животного, на котором проводилось исследование. Например, при изучении anti-age эффекта у нематод вида *C. Elegans* выявили, что метформин увеличивал продолжительность жизни посредством изменения метаболизма фолата и метионина, что биохимически имитирует ограничение калорий. Однако при отсутствии микробиоты метформин оказывал токсическое действие [62].

Известно, что одним из факторов старения клеток является повышение АФК в тканях, что снижает продолжительность жизни организма [63]. Механизм недостаточно изучен, но предполагается, что под действием метформина увеличивается количество фермента пероксиредоксина-2 (PRDX-2) что приводит к активации фактора

транскрипции антиоксиданта (SKN-1), как продемонстрировано на рис. 4. Кроме того, в результате повышения уровня SIRT-3 (митохондриальной деацетилазы) происходит снижение АФК, в результате чего отмечается увеличение продолжительности жизни [64]. Исследования по антивозрастному эффекту проводились также на *Drosophila melanogaster*, у которых метформин приводил к активации АМФК, но продолжительность жизни ни самцов, ни самок не увеличивалась. Более того, метформин в высоких дозах оказался токсичным для данного вида животных [65]. Противоречивыми оказались результаты работы А. Martin-Montalvo и соавт., проводимой на грызунах. Самцам мышей средних лет добавляли в пищу 0,1% метформин, рассчитывая дозу по массе тела, что приводило к увеличению продолжительности жизни на 5,83% по сравнению с контрольной группой, но при увеличении дозы метформина до 1% наблюдалось токсическое действие и даже снижение продолжительности жизни на 14,4% [66].

Как отмечалось ранее, влияние метформина опосредовано через mTOR, что в случае anti-age эффекта приводит к подавлению фосфорилирования рибосомного белка S6 (rsP6), киназы S6 (S6K) и эукариотического фактора инициации трансляции 4E-связывающего белка 1 (eIF4E-BP1). В результате снижается трансляция белка, в т.ч. прогерина, участвующего в патогенезе синдрома Хатчинсона–Гилфорда (прогерии), который клинически проявляется преждевременным старением [67]. Также

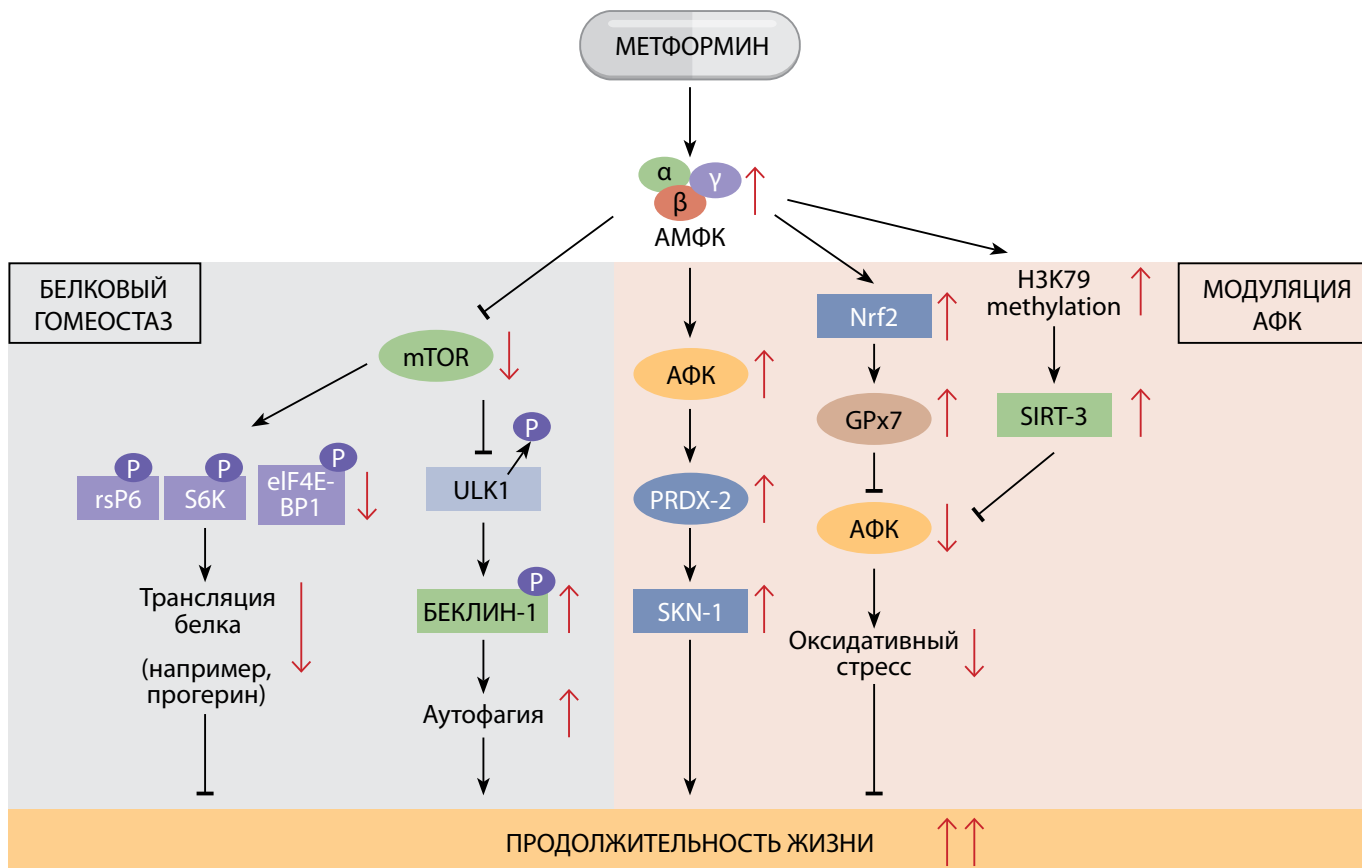


Рисунок 4. Внутриклеточные механизмы антивозрастного действия метформина. Адаптировано из [68].

Примечание. АМФК — 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, mTOR — мишень рапамицина млекопитающих, rsP6 — рибосомный белок S6, S6K — киназа S6, eIF4E-BP1 — эукариотический фактор инициации трансляции 4E-связывающий белок 1, ULK1 — киназа, активирующая аутофагию, PRDX-2 — пероксиредоксина-2, SKN-1 — фактор транскрипции антиоксиданта, Nrf2 — ядерный фактор 2-родственный эритроидному фактору 2, GPx7 — глутатионпероксидаза 7, H3K79 methylation — метилирования лизина 79 гистона H3, SIRT-3 — сиртуин 3, α — альфа, β — бета, γ — гамма.

ингибирование mTOR усиливает аутофагию за счет активации киназы (ULK1) [68]. Антивозрастной эффект метформина активно изучается и на людях, в частности предложены следующие биомаркеры репликативного клеточного старения: активность теломеразы (АТ) и длина теломера (ДТ). Известно, что ДТ при каждом делении клетки уменьшается, запуская клеточное старение, а теломераза способствует восстановлению ДТ. В исследовании Е.Н. Дудинской и соавт. доказано, что терапия метформином в комбинации с вилдаглиптином на протяжении 12 месяцев привела к повышению АТ на 45,5% в сравнении с монотерапией метформином [5].

Помимо этого, изучалось влияние метформина на развитие заболеваний, сокращающих продолжительность жизни. Еще 1998 г. британское проспективное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) представило данные о снижении сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с СД2, получавших метформин, что свидетельствует в пользу геропротективного действия препарата [69]. Спустя 44 года наблюдения за пациентами в исследовании UKPDS метформин продолжает демонстрировать значительное снижение риска микрососудистых осложнений, инфаркта миокарда и смерти от любой причины, в то время как комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и инсулина показала снижение вышеуказанных рисков только на протяжении первых 10 лет лечения, впоследствии не отмечено уменьшения вероятности развития инфаркта миокарда и смерти от любой причины [70]. С.А. Bannister и соавт. использовали ретроспективные данные наблюдений из UK CPRD (United Kingdom Clinical Practice Research Datalink) за 2000 г. и доказали, что пациенты с СД2, получавшие монотерапию метформином, имели показатели выживаемости выше, чем лица без СД2 в контрольной группе, а продолжительность жизни пациентов, которые получали препараты сульфонилмочевины, напротив, оказалась меньше [71]. В ближайшем будущем планируется проведение РКИ, посвященного борьбе со старением

при помощи метформина (Targeting age with Metformin, TAME). Цель данного исследования, в котором примут участие 3 000 человек в возрасте от 65 до 79 лет, заключается в установлении роли метформина как препарата, замедляющего развитие заболеваний, сокращающих продолжительность жизни [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени установлено, что метформин обладает доказанным сахароснижающим, фибринолитическим, гиполипидемическим, антионкогенным, иммуномодулирующим, антивозрастным и, возможно, рядом других положительных эффектов. Центральным механизмом действия этого препарата, благодаря которому реализуются почти все вышеперечисленные благоприятные свойства, является активация АМФК. С учетом актуальных научных данных о фармакодинамике, а также патогенетической неопределенности термина «бигуанид» представляется оправданным использование в отношении метформина такой дефиниции, как «активатор АМФК».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Мкртумян А.М. — финальное редактирование статьи; Маркова Т.Н. — концепция, дизайн и редактирование статьи; Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. — написание текста, сбор и обработка иллюстративного материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Метформин, 2023. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxranenija RF. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata: Metformin, 2023. (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2023/03/27/1492167/d01f3b18-84c7-444c-bb64-83f117b4d1b1.pdf>
2. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care*. 1993;16(4):621-629. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.16.4.621>
3. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330(7503):1304-1305. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>
4. Varghese E, Samuel SM, Liskova A, et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog*. 2021;17(6):e1009634. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009634>
5. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Браилова Н.В., и др. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 35-44. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, et al. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12510>
6. Song Y, Wu Z, Zhao P. The Function of Metformin in aging-related musculoskeletal disorders. *Front Pharmacol*. 2022;13:865524. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.865524>
7. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, Bełtowski J. Metabolic effects of Metformin in the failing Heart. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2869. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19102869>
8. Sutter A, Landis D, Nugent K. The potential role for Metformin in the prevention and treatment of tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2022;14(6):1758-1765. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd-22-39>
9. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(3):573-579. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9>
10. Casarella A, Nicotera R, Zicarelli MT, et al. Autosomic dominant polycystic kidney disease and metformin: Old knowledge and new insights on retarding progression of chronic kidney disease. *Med Res Rev*. 2022;42(1):629-640. doi: <https://doi.org/10.1002/med.21850>
11. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab*. 2013;17(1):113-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.001>

12. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res.* 2007;67(14):6745-6752. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4447>
13. Clark CG, Mitchell PE. Diabetes mellitus and primary carcinoma of the pancreas. *Br Med J.* 1961;2(5262):1259-1262. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5262.1259>
14. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1674-1685. doi: <https://doi.org/10.2337/dc.10-0666>
15. Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2844-2852. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.7505>
16. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. Effect of Metformin vs Placebo on invasive disease-free survival in patients with breast cancer: The MA.32 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(20):1963-1973. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147>
17. Kim HJ, Kwon H, Lee JW, et al. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0574-3>
18. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2323-2328. doi: <https://doi.org/10.2337/dc.11-0512>
19. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):881-892. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.5>
20. Ko EM, Walter P, Jackson A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):438-442. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.021>
21. Scherbakov AM, Sorokin DV, Tatarskiy VV Jr, et al. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. *IUBMB Life.* 2016;68(4):281-292. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1481>
22. Berstein LM, Iyevleva AG, Vasilyev D, et al. Genetic polymorphisms potentially associated with response to metformin in postmenopausal diabetics suffering and not suffering with cancer. *Cell Cycle.* 2013;12(23):3681-3688. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.26868>
23. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and breast cancer: Where are we now? *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2705. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052705>
24. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;70(9):98-111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.004>
25. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1695-1700. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1805>
26. Zou Z, Tao T, Li H, Zhu X. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci.* 2020;10(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>
27. Bost F, Decoux-Poullot AG, Tanti JF, Clavel S. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? *Oncogenesis.* 2016;5(1):e188. doi: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2015.46>
28. Chomanicova N, Gazova A, Adamickova A, et al. The role of AMPK/mTOR signaling pathway in anticancer activity of metformin. *Physiol Res.* 2021;70(4):501-508. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934618>
29. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res.* 2007;67(14):6745-6752. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4447>
30. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab.* 2013;17(1):113-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.001>
31. Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife.* 2014;3:e02242. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.02242>
32. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболизм раковой клетки как терапевтическая мишень. // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* — 2016. — Т. 15. — №6 — С. 7-20. [Kulikov VA, Beljaeva LE. Metabolizm rakovoj kletki kak terapevticheskaja misha. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2016;15(6):7-20. (In Russ.)].
33. Hardie DG. AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer. *Diabetes.* 2013;62(7):2164-2172. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0368>
34. Zheng Z, Bian Y, Zhang Y, et al. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF-κB pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis. *Cell Cycle.* 2020;19(10):1089-1104. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1743911>
35. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism.* 2022;133:155223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>
36. Garcia EY. Flumamine, a new synthetic analgesic and anti-flu drug. *J Philipp Med Assoc.* 1950;26(7):287-293.
37. Xun YH, Zhang YJ, Pan QC, et al. Metformin inhibits hepatitis B virus protein production and replication in human hepatoma cells. *J Viral Hepat.* 2014;21(8):597-603. doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.12187>
38. del Campo JA, López RA, Romero-Gómez M. Insulin resistance and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C: mechanisms and management. *Dig Dis.* 2010;28(1):285-293. doi: <https://doi.org/10.1159/000282104>
39. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis.* 2012;16(6):e436-e441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.02.004>
40. Zhou SN, Zhang N, Liu HH, et al. Skewed CD39/CD73/adenosine pathway contributes to B-cell hyperactivation and disease progression in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020;9(1):49-58. doi: <https://doi.org/10.1093/gastro/goaa048>
41. Sheth SH, Larson RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):183. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-183>
42. Kapoor Y, Sharma R, Kumar A. Repurposing of Existing Drugs for the Bacterial Infections: An In silico and In vitro Study. *Infect Disord Drug Targets.* 2020;20(2):182-197. doi: <https://doi.org/10.2174/1871526519666181126094244>
43. Espinosa OA, Zanetti ADS, Antunes EF, et al. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62(2):e43. doi: <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062043>
44. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
45. Han T, Ma S, Sun C, et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2022;53(2):186-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.08.002>
46. Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol.* 2021;93(7):4273-4279. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26873>
47. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(7):599-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662>
48. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>

49. Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2022. — Т. 11. — №1. — С. 8-16. [Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for death in patients with type 2 diabetes mellitus and novel coronavirus infection. *Endocrinology: news, opinions, training.* 2022;11(1):8-16. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>
50. Kan C, Zhang Y, Han F, et al. Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):708494. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.708494>
51. Lukito AA, Pranata R, Henrina J, et al. The effect of Metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2177-2183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>
52. Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):695-697. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26498>
53. Li Y, Yang X, Yan P, et al. Metformin in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2021;(8). doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.704666>
54. Yang W, Sun X, Zhang J, Zhang K. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;(178):108977. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108977>
55. Tanner JE, Alfieri C. The Fatty Acid Lipid Metabolism Nexus in COVID-19. *Viruses.* 2021;13(1):90. doi: <https://doi.org/10.3390/v13010090>
56. Farfan-Morales CN, Cordero-Rivera CD, Osuna-Ramos JF, et al. The antiviral effect of metformin on zika and dengue virus infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):8743. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87707-9>
57. Xie W, Wang L, Dai Q, et al. Activation of AMPK restricts coxsackievirus B3 replication by inhibiting lipid accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;(85):155-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.05.021>
58. Kifle ZD, Woldeyohanis AE, Demeke CA. A review on protective roles and potential mechanisms of metformin in diabetic patients diagnosed with COVID-19. *Metab Open.* 2021;(12):100137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100137>
59. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128(3):636-641. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.049>
60. Brima W, Eden DJ, Mehdi SF, et al. The brighter (and evolutionarily older) face of the metabolic syndrome: evidence from *Trypanosoma cruzi* infection in CD-1 mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(4):346-359. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2636>
61. Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. [World Health Organization [Internet] (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.who.int/ru>
62. Cabreiro F, Au C, Leung KY, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell.* 2013;153(1):228-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.035>
63. De Haes W, Froominckx L, Van Assche R, et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(24):E2501-E2509. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1321776111>
64. Karnewar S, Neeli PK, Panuganti D, et al. Metformin regulates mitochondrial biogenesis and senescence through AMPK mediated H3K79 methylation: Relevance in age-associated vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt A):1115-1128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.01.018>
65. Slack C, Foley A, Partridge L. Activation of AMPK by the putative dietary restriction mimetic metformin is insufficient to extend lifespan in *Drosophila*. *PLoS One.* 2012;7(10):e47699. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047699>
66. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun.* 2013;4(1):2192. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms3192>
67. Novelle MG, Ali A, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3):a025932. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025932>
68. Hsu SK, Cheng KC, Mgbeahuruike MO, et al. New insight into the effects of metformin on diabetic retinopathy, aging and cancer: Nonapoptotic cell death, immunosuppression, and effects beyond the AMPK pathway. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9453. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179453>
69. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [published correction appears in *Lancet* 1998;352(9139):1558]. *Lancet.* 1998;352(9131):854-865. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
70. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
71. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1165-1173. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12354>
72. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab.* 2016;23(6):1060-1065. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.011>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Овчинникова Маргарита Александровна**, клинический ординатор [Margarita A. Ovchinnikova, MD, clinical resident]; адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya street, 127473 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-5538>; eLibrary SPIN: 2393-9765; e-mail: joi.rirn@mail.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Иванова Ирина Александровна, клинический ординатор [Irina A. Ivanova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9389-9198>; e-mail: irina89505817403@yandex.ru

Кузьменко Ксения Витальевна, клинический ординатор [Ksenia V. Kuzmenko, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8291-0044>; e-mail: ksusha1997-02@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. Метформин — активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 585-595. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mkrtyumyan AM, Markova TN, Ovchinnikova MA, Ivanova IA, Kuzmenko KV. Metformin as an activator of AMP-activated protein kinase. Known and new mechanisms of action. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(6):585-595. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>

Есть ли место метформину в лечении рака различной локализации?

Е.Л. Буеверова, к.м.н.¹, А.О. Буеверов, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, bcl72@yandex.ru

Для цитирования: Буеверова Е.Л., Буеверов А.О. Есть ли место метформину в лечении рака различной локализации? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 28–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-28-40

Цель – обобщить накопленные данные по потенциальным эффектам метформина в профилактике и лечении злокачественных новообразований на основе результатов экспериментальных, доклинических и клинических исследований его противоопухолевого действия.

Злокачественные новообразования – актуальная проблема современности, уступающая по уровню смертности лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Риск развития онкологических заболеваний различной локализации ассоциирован с ожирением. В настоящее время такие проблемы, как избыточная масса тела, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа (СД2), частично объясняют неутешительные прогнозы в том числе в отношении роста числа онкологических заболеваний во всем мире. Метформин в качестве лекарственного препарата известен более 60 лет, и до настоящего времени его роль в лечении и профилактике СД2 несомненна. Благодаря активному экспериментальному и клиническому поиску обнаружено участие метформина в иммунном ответе организма на рак, в эпигенетической его регуляции, а также выявлена потенциальная возможность его воздействия на микроокружение опухоли.

Заключение. Противоопухольевый потенциал метформина требует дальнейшего клинического изучения.

Ключевые слова: метформин, рак, ожирение, сахарный диабет второго типа, лечение

Введение

Онкологические заболевания характеризуются высокой распространенностью и по уровню смертности в мире уступают лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. В России рак ежегодно уносит около 300 тыс. жизней. Необходимость поиска средств профилактики рака и схем лечения с целью улучшения жизненного прогноза и поддержания адекватного качества жизни – важная задача систем здравоохранения во всем мире.

Американские исследователи к 2040 г. прогнозируют некоторые изменения в структуре заболеваемости и смертности: рак молочной железы (364 тыс. случаев) останется на первом месте, меланома (219 тыс. случаев) станет вторым по распространенности заболеванием, рак легких – третьим (208 тыс. случаев),

колоректальный рак останется четвертым (147 тыс. случаев). Высокие темпы роста ожидаются для рака толстой кишки у молодых, прогнозируется рост заболеваемости раком поджелудочной железы и печени [1]. В США около 85 тыс. новых случаев рака в год ассоциированы с ожирением. Недавние исследования показали, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² смертность от рака увеличивается на 10%. Метаанализ A.G. Renehan и соавт. подтвердил тесную взаимосвязь между избыточным ИМТ (из расчета 5 кг/м²) и риском рака: у мужчин – аденокарциномы пищевода, рака щитовидной железы, почек и толстой кишки; у женщин – рака эндометрия, желчного пузыря, почек и пищевода [2].

В Российской Федерации распространенность ожирения составляет 27,5% среди мужчин и 31,4% среди

женщин [3]. Ожирение служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также их фатальных исходов. Более 75% случаев сахарного диабета второго типа (СД2) связаны с ожирением. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), представитель класса бигуанидов метформин – препарат первой линии в лечении СД2 [4]. С учетом нерадужного прогноза Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), по оценкам которой к 2050 г. число пациентов с СД возрастет до 438 млн человек и этим недугом будет страдать каждый 19-й житель Земли, назначение метформина с целью профилактики диабета, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, как при наличии СД2, так и без него, представляется необходимостью. Известные к настоящему времени плейотропные эффекты этого препарата позволили расширить границы клинического применения в различных областях медицины, а доказанный факт более высокого риска развития злокачественных новообразований у пациентов с ожирением дает надежду на возможность эффективного воздействия метформина на прогноз пациентов из групп высокого риска [5, 6].

Механизмы противоопухолевой активности метформина

Впервые исследователи обратили внимание на противоопухолевую активность метформина в 2005 г., когда было отмечено снижение риска развития рака у пациентов с СД2 [7]. В течение почти 20 лет накапливался экспериментальный опыт, проводился анализ клинических исследований, затем обобщенный в метаанализы. В последние пять – семь лет активно изучаются молекулярные механизмы плейотропных эффектов метформина [8]. В настоящее время, несмотря на очевидные доказательства снижения заболеваемости и смертности от рака различной локализации, механизмы влияния бигуанидов на канцерогенез до конца не ясны, как и нет четких предикторов положительного ответа на терапию [9–12].

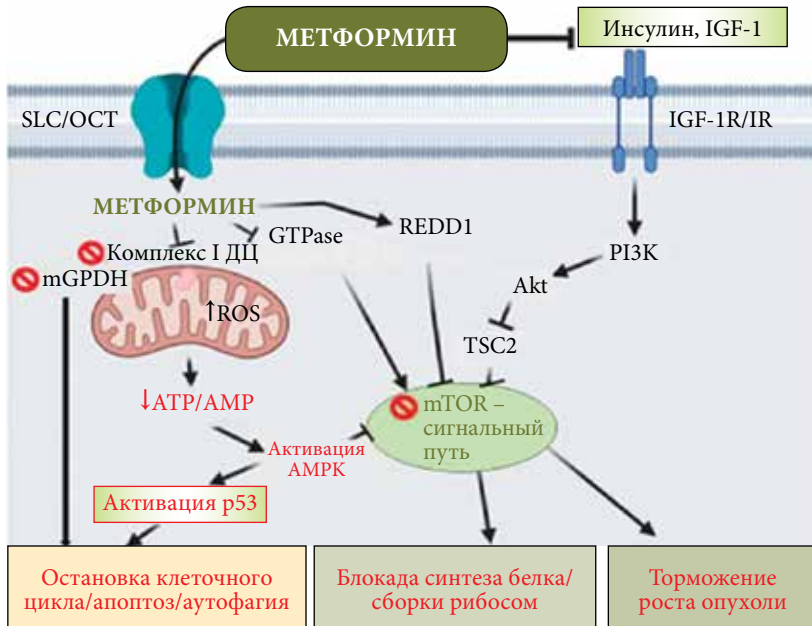
Системное ингибирующее влияние метформина на рост опухоли происходит через активацию пути печеночной киназы B1 (liver kinase B1, LKB1) / аденозин-5-монофосфат протеинкиназы (adenosine 5-monophosphate protein kinase, AMPK) в тканях-мишенях (печень, жировая ткань, поджелудочная железа) либо через прямое подавление передачи сигналов инсулина. Это приводит к снижению уровня глюкозы в крови и инсулина, что замедляет рост и прогрессирование опухоли [12].

Как известно, после приема внутрь метформин абсорбируется из пищеварительного тракта, а максимальная концентрация в плазме достигается через 2,5 часа. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связываясь с белками

плазмы. Метформин также поглощается раковыми клетками. Благодаря своей гидрофильности он проникает через плазматическую мембрану с помощью органического катионного транспортера (organic cation transporter, OCT), экспрессирующегося в гепатоцитах, и связанное с ним семейство мембранных транспортных белков – транспортер растворенных веществ (solute carrier family, SLC). Далее в митохондриях он, с одной стороны, блокирует митохондриальное дыхание путем влияния на комплекс дыхательной цепи и приводит к изменению окислительно-восстановительного статуса в митохондриях и цитозоле. С другой стороны, блокируя активность и экспрессию митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы (mGPDH), метформин снижает окислительное фосфорилирование, оказывая негативное влияние на рост опухолевых клеток [13, 14]. Снижение соотношения аденозинтрифосфата (АТФ) к аденозинмонофосфату (АМФ) приводит к оксидативному и эндоретикулярному клеточному стрессу, сопровождающемуся активацией AMPK, которая является основным регулятором клеточного энергетического гомеостаза. Далее включаются AMPK-зависимые и независимые механизмы ингибирования мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), приводящие к апоптозу, подавлению опухолевой пролиферации и аутофагии. AMPK-независимое ингибирование mTOR обусловлено способностью метформина снижать системное содержание инсулина, что, в свою очередь, препятствует передаче сигналов через путь PI3K/Akt (фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B) и позволяет туберину (TSC2) блокировать активность внутриклеточного сигнального пути mTOR. Кроме того, метформин может также активировать AMPK косвенно через печеночную киназу B1 (liver kinase B1, LKB1). Метформин также блокирует mTOR независимо от AMPK посредством активации гена, реагирующего на гипоксию или множественные повреждения ДНК (regulated in development and DNA damage response, REDD1), или посредством ингибирования гуанозин-5-трифосфатазы (guanosine-5-triphosphatases, Rag GTPases) (рисунок) [12, 15].

Таким образом, основные эффекты противоопухолевой активности метформина реализуются как через системное влияние, так и путем воздействия на молекулярные мишени (таблица) [13–16].

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек, растормаживающих противоопухолевый иммунный ответ, обозначила альтернативное стандартному химиотерапевтическому воздействию направление, дающее надежду многим онкологическим пациентам. Недавно обнаружено, что метформин проявляет противоопухолевую активность благодаря регуляции иммунного ответа на раковые клетки. В исследованиях было показано, что через AMPK-зависимые и AMPK-независимые механизмы метформин может уменьшать экспрессию ли-



Примечание. OCT (organic cation transporter) – органические катионные транспортеры; SLC (solute carrier family) – транспортеры растворенных веществ; ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода; ДЦ – дыхательная цепь; mGPDH (mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase) – митохондриальная глицерофосфатдегидрогеназа; ATP (adenosine triphosphate) – аденозинтрифосфат, АТФ; AMP (adenosine monophosphate) – аденозинмонофосфат, АМФ; AMPK (adenosine 5-monophosphate protein kinase) – аденозин-5-монофосфат протеинкиназа (АМПК); p53 – белок, участвующий в механизме апоптоза; mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих, внутриклеточный сигнальный путь; IGF-1 (insulin-like growth factor) – инсулиноподобный фактор роста 1; IGF-1R/IR – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) – фосфоинозитид-3-киназа; Akt – протеинкиназа B; TSC2 – туберин; REDD1 (regulated in development and DNA damage response) – ген, реагирующий на гипоксию или множественные повреждения ДНК; GTPases (guanosine-5-triphosphatases) – гуанозин-5-трифосфатазы.

Основные молекулярные мишени противоопухолевого действия метформина (адаптировано из [12])

ганда белка программированной клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1) на опухолевых клетках, приводя к усилению цитотоксической активности Т-лимфоцитов [17–19]. Кроме того, метформин оказывает непосредственное регуляторное (в зависимости от вида опухоли) воздействие на цитотоксические Т-лимфоциты [20, 21]. Вследствие изменения экспрессии лигандов естественных киллеров (natural killer cells, NK-клетки) на поверхности опухолевых клеток через PI3K/Akt-путь метформин способствует активации NK-клеток, усиливая их цитолитическую активность [22]. Микроокружение опухоли является важным фактором прогрессирования, метастазирования, а также определяет ответ на лечение. Основной характеристикой микроокружения служит клеточный инфильтрат, представленный преимущественно макрофагами. Метформин может прямо и косвенно модулировать поляризацию макрофагов, изменять экспрессию цитокинов, хотя точный механизм противоопухолевой активности бигуанида неизвестен [23, 24].

В последние годы обсуждается роль метформина в эпигенетической регуляции, поскольку в исследованиях была выявлена возможность его воздействия на пролиферацию опухолевых клеток через онкометаболиты (например, 2-гидроксиглутарат при раке молочной железы) [25]. Было также продемонстрировано, что метформин, активируя АМПК, ускоряет метилирование ДНК, например, в клетках рака молочной железы, эндометрия, толстой кишки [26]. Вероятно, регуляция таких механизмов, как гиперметилирование генов-супрессоров опухолей, изменения в посттрансляционных модификациях гистонов и других [27], определяющих опухолевый генез и резистентность к стандартным схемам лечения рака, перспективна и диктует необходимость дальнейших исследований.

Метформин при раке различной локализации

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) остается нерешенной социально значимой проблемой женщин всего мира. Согласно отчету Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN в 2020 г., РМЖ возглавляет список наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний: 2,3 млн новых случаев РМЖ и 684 996 случаев смерти от него [28].

В России в 2020 г. РМЖ выявлен у 64 308 человек, при этом диагноз верифицирован преимущественно на второй стадии заболевания (44,7%). Летальность в течение года с момента установления диагноза составила 5,2% [29].

Несмотря на многообещающие доклинические исследования, показавшие синергию эффектов метформина и химиотерапевтических средств для лечения РМЖ [30], клинические испытания за последние пять лет не дают однозначного понимания. Так, например, анализ исследования ALTTO (Adjuvant Lapatinib и/или Trastuzumab Treatment Optimization) с участием 8381 HER2-положительной пациентки с РМЖ (все получали адъювантную терапию, из них: 7935 человек – без СД2, 186 человек – с СД2 без лечения метформином, 260 человек – с СД2, принимающих метформин) показал, что выживаемость была выше у тех, кто имел СД2 и получал метформин или не болел СД2, по сравнению с не получавшими метформин [31].

Отрицательные результаты были получены в испытаниях (60 пациенток в постменопаузе) с применением ингибиторов ароматазы (экземестан 25 мг/сут или летрозол 2,5 мг/сут) и метформина (500 мг/сут) при гормонально положительном метастатическом РМЖ. Добавление метформина к гормонотерапии не приводило к улучшению жизненного прогноза по сравнению с группой плацебо [32].

Не оправдав надежд оказалось и добавление метформина в дозе 2000 мг/сут к химиотерапии (доксорубин, циклофосфамид) пациенткам с HER2-отрицательным метастатическим РМЖ без диабетического анамнеза [33], а также назначение

Основные молекулярные эффекты метформина при раке (адаптировано из [16])

Путь/цель/мишень	Эффект	Исследования
<p>Митохондрия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ блокада митохондриального комплекса I; ■ снижение активности и экспрессии митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы (mGPDH) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокада митохондриального дыхания ■ Снижение окислительного фосфорилирования ■ Снижение производства энергии ■ Клеточный стресс ■ Апоптоз опухолевых клеток 	<p>Cameron A.R., Logie L., Patel K., et al., 2018 [13] Thakur S., Daley B., Gaskins K., et al., 2018 [14]</p>
<p>АМПК-зависимый путь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ активация АМПК запускает комплекс TSC2, который ингибирует сигнальный путь mTOR и препятствует активации рибосомного белка S6 киназы бета-1 (p70S6K/pS6) и снижению циклина D11; ■ активация АМПК фосфорилирует ингибирующий остаток серина в субстрате IRS-1, что приводит к снижению регуляции IGF-1R, передачи сигналов пути PI3K/AKT, активации пути mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокада синтеза белка ■ Остановка клеточного цикла 	<p>García-Sáenz M., Lobaton-Ginsberg M., Ferreira-Hermosillo A., 2022 [16] Cioco M., Pulito C., Strano S., et al., 2020 [15] Guarnaccia L., Marfia G., Masseroli M.M., et al., 2022 [88]</p>
<p>АМПК-независимый путь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ рецептор фактора некроза 1 (TNFR1) и регуляция контрольной точки G1/S; ■ блокада развернутого белкового ответа 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение роста опухолевых клеток ■ Апоптоз предотвращает ангиогенез, вызывает гибель раковых стволовых клеток 	–

метформина в дозе 850 мг два или три раза в сутки в комбинации с эрлотинибом, ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который часто чрезмерно экспрессируется при метастатическом тройном негативном РМЖ [34].

Получены и положительные результаты назначения метформина для лечения опухолей молочной железы. Так, 22 пациентки с РМЖ в менопаузе с ИМТ ≥ 25 кг/м² получали метформин 1000 мг два раза в сутки, эверолимус 10 мг/сут (ингибитор mTOR) и экземестан 25 мг/сут (стероидный ингибитор ароматазы третьего поколения). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 6,3 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 3,8–11,3 месяца) и 28,8 месяца (95% ДИ 17,5–59,7 месяца) соответственно. Авторы сделали вывод, что комбинированная терапия эверолимусом, экземестаном и метформином имеет перспективы для применения у пациенток с избыточным весом и ожирением с метастатическим, гормонально-положительным, HER2-отрицательным РМЖ [35]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включившем 83 пациентки с фиброаденомой молочной железы, получавших метформин в дозе 1000 мг/сут в течение шести месяцев, и 92 пациентки с тем же диагнозом группы плацебо, было обнаружено, что монотерапия метформином снижает вероятность значимого роста опухоли [36].

Рак матки и яичников

В 2018 г. было выявлено 26 948 случаев рака тела матки (РТМ) и 14 318 новых случаев рака яичников (РЯ) [37]. Влияние метформина на исходы пациенток с РТМ и РЯ неоднозначно. Метаанализ восьми когортных исследований, включающих 6911 участ-

ниц с РТМ и диабетом, показал, что метформин может значительно улучшить ОВ (отношение рисков (ОР) 0,57; 95% ДИ 0,42–0,78) и ВБП (ОР 0,61; 95% ДИ 0,46–0,80) [38]. Хотя профилактическое назначение бигуанида пациенткам с раком эндометрия в предоперационном периоде оказалось недостаточно эффективным [39], отмечено противоопухолевое действие препарата за счет уменьшения пролиферации опухоли и изменения передачи сигналов стероидных рецепторов [40, 41]. Недавний систематический обзор и метаанализ опровергли антипролиферативный эффект метформина при раке эндометрия [42].

Добавление бигуанида к химиотерапии первой линии пациенткам с эпителиальным РЯ не приводило к улучшению выживаемости без прогрессирования [43]. Между тем в лабораторных исследованиях было продемонстрировано значительное снижение количества раковых стволовых клеток у пациенток с РЯ без СД2 [44].

Немелкоклеточный рак легкого

Как известно, рак легкого является самым распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) и занимает первое место в структуре смертности. Всемирная база данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN в 2020 г. зафиксировала свыше 2,2 млн новых случаев рака легкого и около 1,8 млн случаев смерти от него [28]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет до 85% всех случаев рака данной локализации. Схемы лечения зависят от стадии заболевания (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия или их комбинация). Пятилетняя выживаемость низкая, поскольку диагноз, как правило, устанавливается на второй-третьей стадиях.

Кроме того, первоначальный клинический успех таргетной терапии с применением ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-TKI) в настоящее время сменила резистентность, развивающаяся у большинства пациентов. Это обуславливает необходимость поиска путей преодоления терапевтической устойчивости и повышения выживаемости пациентов с НМРЛ.

В ряде обсервационных исследований была выявлена связь между приемом метформина и жизненным прогнозом пациентов с НМРЛ. При сравнении комбинированного лечения EGFR-TKI (эрлотиниб, афатиниб или gefитиниб в стандартной дозировке) с метформином (доза препарата 500 мг/сут) и монотерапии EGFR-TKI при прогрессирующем НМРЛ выявлено, что добавление метформина способствует повышению выживаемости (31,7; 95% ДИ 20,5–42,8 против 17,5; 95% ДИ 11,4–23,7 месяца, $p = 0,02$) [45].

В РКИ NRG-LU001 приняли участие 167 пациентов, страдающих неоперабельным НМРЛ третьей стадии, без СД2. Они были рандомизированы в группы химиолучевой терапии с метформином (86 человек) или без него (81 человек). Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без прогрессирования в течение года наблюдения: она зарегистрирована у 60,4% пациентов из группы контроля и у 51,3% пациентов из группы метформина (ОР 1,15; 95% ДИ 0,77–1,73; $p = 0,24$). Таким образом, у пациентов с неоперабельным НМРЛ третьей стадии добавление к схеме химиолучевой терапии метформина не привело к увеличению продолжительности жизни без прогрессии заболевания [46].

Худшие результаты продемонстрировало исследование OCOG-ALMERA (Ontario Clinical Oncology Group Advanced Lung Cancer Treatment with Metformin and Chemoradiotherapy). За период с 2014 по 2019 г. было набрано всего 54 пациента: 26 – в группе метформина (они получали препарат на фоне курса химиолучевой терапии и в дальнейшем в течение года) и 28 – в контрольной группе. Выживаемость без прогрессирования в течение года составила 34,8% в группе метформина и 63,0% – в контрольной (ОР 2,42; 95% ДИ 1,14–5,10), а общая выживаемость оказалась почти вдвое хуже – 47,4 против 85,2% (ОР 3,80; 95% ДИ 1,49–9,73). Побочные явления (рецидив, отдаленные метастазы, смерть, отказ от продолжения лечения по разным причинам) в течение года наблюдались гораздо чаще в экспериментальной группе (69,2 против 42,9%). Исследователи сделали вывод, что метформин не должен применяться в комбинации с химиолучевой терапией у больных местнораспространенным НМРЛ [47].

Противоречивость экспериментальных данных проанализирована в систематическом обзоре, а авторы метаанализа пришли к выводу, что для определения связи между добавлением метформина к основной терапии рака и выживаемостью при

НМРЛ необходимы дальнейшие РКИ, особенно с включением пациентов без СД2 [48].

Рак простаты

Рак предстательной железы занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО среди мужчин всего мира. Так, в 2019 г. только в США насчитывалось 3 253 416 мужчин, страдающих этим недугом. Национальный институт рака (NCI) прогнозирует на 2022 г. выявление 268 490 новых случаев рака простаты и 34 500 смертей от этой болезни [49]. В России рак этой локализации занимает второе место в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения, что соответствует 14,5% от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей дыхательной системы (17,4%) [50]. Печальным остается и тот факт, что заболеваемость запущенными формами рака в России остается высокой. Несмотря на внедрение мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), в 2018 г. метастатический рак простаты четвертой стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,9% пациентов [51, 52].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют противоречивость роли факторов риска развития рака, особенно в отношении ожирения. Известно, что опухолевые клетки предстательной железы с распространением за пределы органа образуют новое микроокружение в перипростатической жировой ткани, которое способствует прогрессированию опухоли. Длительная гиперинсулинемия приводит к повышению уровня свободного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), который стимулирует клеточную пролиферацию. Цитокины и адипокины напрямую и косвенно участвуют в развитии опухоли [53]. В настоящее время связь между ожирением и заболеваемостью раком простаты до конца не изучена. Несмотря на то что некоторые авторы сообщают об отсутствии ассоциации, многочисленные исследования доказывают роль ожирения в развитии рака простаты, что побуждает на дальнейшие поиски механизмов, а также возможностей воздействия на этот фактор риска.

Е.Н. Allott и соавт. в результате анализа публикаций в системе PubMed за период с января 1991 г. по июль 2012 г. пришли к выводу, что ожирение связано с повышенным риском рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии (РПЭ), независимо от возраста на момент установления диагноза и особенностей опухоли [54]. Целью работы S. Kelkar и соавт. была оценка смертности после проведения РПЭ у пациентов с ожирением и диабетом. Из 4688 мужчин, болеющих раком, 20% (955 пациентов) страдали диабетом, 33% (1560 пациентов) имели ИМТ ≥ 30 кг/м². Средний период наблюдения составил восемь лет. Результаты показали, что ожирение и СД2 являются факторами прогрессирования и смертности от рака простаты: 102 пациента умерли (ОР 3,56; 95% ДИ 1,69–7,54),

у 133 развился кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы (КРПЖ) (ОР 2,46; 95% ДИ 1,28–4,72), у 201 появились метастазы (ОР статистически незначимо) [55].

Гиперинсулинемия должна рассматриваться не только в рамках неправильного питания, малоподвижного образа жизни, ожирения и СД2, но и с учетом возможности ее развития у онкологических больных на фоне лечения. В рамках ретроспективного когортного исследования оценивался риск развития СД2 у пациентов литовского онкологического регистра. Рак был диагностирован у 27 580 мужчин, из которых 14 502 (52,6%) не получили андрогендепривационную терапию (АДТ), а 13 078 (47,4%) прошли АДТ. Частота развития СД2 у всех пациентов составила 7,4 на 1000 человеко-лет: у мужчин, получавших агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), 9,0 на 1000 человеко-лет, и 5,8 на 1000 человеко-лет у принимавших антиандрогены. Результаты исследования показали, что пациенты, получающие АДТ, имеют более высокий риск развития СД2, чем получающие агонисты ГнРГ и антиандрогены (ОР 1,49; 95% ДИ 1,34–1,66) [56].

Может ли метформин помочь пациентам с раком простаты? Пока однозначного ответа на этот вопрос нет. Клинические исследования пациентов с метастатическим КРПЖ показывают, что добавление метформина не приводит к уменьшению резистентности к антиандрогенному препарату абиратерону [57]. Однако в 2021 г. были опубликованы результаты РКИ, показавшие эффективность применения метформина в сочетании со стандартным лечением при местно-распространенном или метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. 124 пациента были рандомизированы в две группы: 62 мужчины получали только стандартную терапию (АДТ или химиотерапия) и 62 – комбинацию стандартной терапии с метформином 850 мг дважды в день. У пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалась значительная задержка развития КРПЖ по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение [58]. М.М. Ruijalte и соавт. показали, что назначение метформина не способно улучшить результаты лечения в сочетании с химиотерапевтическим препаратом доцетакселом [59]. В недавнем исследовании назначение комбинации антиандрогена бикалутамида с метформином пациентам с раком простаты, имеющим избыточный вес или ожирение, не привело к снижению уровня простатического антигена в сравнении с монотерапией антиандрогеном [60]. Несмотря на противоречивость публикаций, надежда на возможность эффективного участия метформина в судьбе пациентов с раком предстательной железы остается.

Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической

заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в мире. Согласно статистике Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN, в 2020 г. зафиксировано свыше 1,9 млн новых случаев КРР и 935 173 случая смерти от него [28]. В России в 2020 г. КРР заболело 62 854 человека, при этом диагноз верифицирован преимущественно на третьей и четвертой стадиях заболевания, примерно пятая часть заболевших (22%) умерли [29]. Благодаря внедрению скрининговых программ, направленных на раннее выявление и своевременное лечение КРР, в ряде стран отмечается снижение заболеваемости среди лиц старше 55 лет. Однако при этом за последние 20 лет отмечается рост заболеваемости КРР среди молодых лиц [61–64].

О том, что длительная гиперинсулинемия у пациентов, страдающих СД2, а также инсулинотерапия сопряжены с высоким риском развития КРР, известно давно [65]. Неутешительная статистика заболеваемости и смертности от КРР побуждала на поиски химиопрофилактики у лиц с факторами риска. Так, японские исследователи показали эффективность профилактического назначения низких доз метформина (250 мг/сут) пациентам без СД2 после эндоскопической полип- или аденомэктомии [66].

Последующие клинические исследования в основном были направлены на изучение влияния метформина при его добавлении к основной схеме лечения КРР. Попытки применения метформина для подавления образования полипов в прямой кишке были предприняты у пациентов с колоректальной аденомой (КРА) в анамнезе, но они не увенчались успехом. Исследование Национального института рака США включало пациентов с ожирением (без СД2, средний ИМТ 34,9 кг/м²) в возрасте от 35 до 80 лет с недавним анамнезом КРА. Испытуемые (32 человека) получали метформин в дозе 1000 мг два раза в день в течение 12 недель. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки и последующая иммуногистохимия выполнялись исходно и в конце лечения. Результаты показали, что прием метформина не снижает уровень маркера пролиферативной активности Ki-67 и апоптотический индекс pS6 слизистой оболочки прямой кишки [67].

Результаты крупномасштабного исследования TOSCA (Three Or Six Colon Adjuvant) продемонстрировали, что назначение метформина пациентам, получающим адъювантную химиотерапию после резекции кишки по поводу КРР второй и третьей стадий с высоким риском рецидива, не приводит к улучшению жизненного прогноза. Также наличие у этих пациентов диабетического анамнеза не оказывало влияния на выживаемость [68].

А.С. Bragagnoli и соавт. опубликовали результаты первого исследования, в котором изучалось воздействие метформина на течение метастатического КРР, резистентного к химиотерапии, у 41 пациен-

та. Только у 11 (27%) из них наблюдалось ожирение с диабетом или без него. Все больные получили не менее двух курсов химиотерапии, при этом 24 (58,5%) в анамнезе имели три и более курса до начала исследования. Химиотерапию проводили иринотеканом 125 мг/м² внутривенно один раз в три недели. Начальная доза метформина составляла 1500 мг/сут; если через семь дней переносимость и приверженность к терапии были удовлетворительными, дозу увеличивали до 2500 мг/сут, препарат принимали непрерывно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,3 месяца (95% ДИ 2,02–4,55 месяца), а медиана общей выживаемости – 8,4 месяца (95% ДИ 5,93–10,88 месяца). Эти результаты, несмотря на побочные эффекты комбинированной терапии (в первую очередь диарею), демонстрируют потенциальную возможность метформина в сочетании с противоопухолевым препаратом продлевать жизнь пациентам с рефрактерным КРР [69].

Рак пищевода

Рак пищевода занимает восьмое место по смертности во всем мире. В соответствии с данными Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в 2018 г. заболеваемость составила 7,49 случая на 100 тыс. человек в год, а смертность – 6,62 [70]. На территории России в 2020 г. зарегистрировано 7299 новых случаев рака пищевода, летальность составила 57,5% [29]. Наиболее распространенным гистологическим типом с чрезвычайно злокачественным характером течения и ранним метастазированием является плоскоклеточный рак пищевода (ПКРП).

Популяционное проспективное когортное исследование, проведенное в Швеции в 2005–2015 гг., показало эффективность применения метформина в отношении снижения риска развития ПКРП. Среди 8,4 млн участников 411 603 получали метформин. Их сравнивали с пациентами, не принимающими метформин (n = 4 116 030). Показатели заболеваемости ПКРП составили 3,5 на 100 тыс. человеко-лет среди тех, кто принимал препарат, и 5,3 на 100 тыс. человеко-лет в группе контроля. У пациентов, получавших метформин, в целом риск развития ПКРП был снижен (ОР 0,68, 95% ДИ 0,54–0,85) [71].

S. Wang и соавт. провели анализ клинического испытания, в котором применяли низкие дозы метформина (250 мг/сут) у пациентов с ПКРП, оценили влияние иммунного микроокружения опухоли на ответ организма на иммунотерапию. Метформин не влиял на пролиферацию или апоптоз по данным иммуногистохимии; однако и у человека, и на мышинной модели была показана возможность активации микросреды опухоли низкими дозами метформина, которую можно использовать при подготовке пациентов к последующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [72].

Рак желудка

Рак желудка (РЖ) является пятым по распространенности видом рака во всем мире, в 2018 г. было зарегистрировано более миллиона новых случаев (5,7% от всех зарегистрированных случаев рака) [70]. Ежегодно в России регистрируется более 37 тыс. случаев рака этого отдела желудочно-кишечного тракта, причем заболевание выявляется чаще всего (в 63,8% случаев) на поздних стадиях опухолевого процесса, и около половины пациентов погибают в первый год после установления диагноза [73]. За последнее десятилетие было опубликовано шесть метаанализов по изучению влияния СД2 на риск развития РЖ, результаты которых снова оказались противоречивыми. С одной стороны, показана синергия инфекции *Helicobacter pylori* и СД2 в повышении риска развития РЖ интестинального типа, с другой – пять метаанализов с оценкой потенциальной профилактической роли метформина в целом не дают полного понимания и демонстрируют необходимость проспективных клинических исследований [74].

Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенная (около 85% случаев) первичная злокачественная опухоль печени с высокой частотой летальных исходов: в 2020 г. в мире от ГЦК умерли 830 180 человек [28]. В условиях нарастающей эпидемии ожирения и СД2 рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) вызывает опасения относительно риска развития ГЦК. В настоящее время в большинстве стран мира НАЖБП занимает второе место по этиологии у реципиентов донорской печени с ГЦК [75]. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивали пациентов с СД2, получавших метформин (42 217 пациентов) и препарат сульфонилмочевины (42 217 пациентов), не было обнаружено связи между применением метформина и риском развития рака мочевого пузыря, молочной железы, пищевода, желудка, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы или почек, колоректального рака. Вместе с тем была выявлена сильная обратная корреляционная связь между приемом метформина и частотой развития ГЦК (снижение риска на 56%), что указывает на многообещающие перспективы использования метформина в качестве средства профилактики рака печени [76].

В когортном исследовании влияния метформина на рецидив рака печени авторы пришли к выводу, что применение бигуанида не способствует снижению риска развития ГЦК у пациентов с СД2 после первичной резекции опухоли [77].

M. Elsayed и соавт. провели ретроспективный анализ 106 пациентов с ГЦК, перенесших сегментэктомию с радиоэмболизацией иттрием-90 по поводу неоперабельного рака в период с 2014 по 2018 г. Были оценены результаты лечения всех пациентов с проведением сравнительного анализа между при-

нимающими и не принимающими метформин, как с СД2, так и без него. Авторы пришли к выводу, что назначение метформина усиливает эффект радиохирургического вмешательства [78].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается острой проблемой современной медицины, поскольку это одно из самых агрессивных онкологических заболеваний, выявляемое на поздних стадиях, с крайне высокой летальностью в течение первого года от момента верификации диагноза. В мире ежегодно регистрируется до 200 тыс. новых случаев РПЖ. В России эти показатели составляют около 13 тыс. больных в год [73, 79].

Метаанализ 21 исследования с участием 38 772 пациентов показал, что назначение метформина в группе пациентов с РПЖ на первой-второй стадиях, а также в сочетании с хирургическим вмешательством и имеющих СД2, демонстрирует потенциал увеличения выживаемости по сравнению с пациентами без метформина, получающими химиотерапию, либо на поздних стадиях заболевания [80]. Необходимо планирование новых РКИ и проспективные исследования в этом направлении.

Глиома

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) различаются по гистологическому строению, злокачественности и клиническому течению и составляют примерно 2% всех опухолей человека, а по данным Американского регистра опухолей нервной системы CBTRUS (Central Brain Tumor Register of the United States), 24,25 случая на 100 тыс. населения. Среди них преобладают менингиомы (39% всех опухолей, преимущественно доброкачественные) и глиомы. Наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом является глиобластома (14,3% среди всех опухолей ЦНС) [81]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, хирургического и химиолучевого лечения пациентов с глиобластомами, медиана ОВ составляет около 15 месяцев (от 12 до 17,1 месяца) [82].

В настоящее время не опубликованы результаты крупномасштабных РКИ, демонстрирующих роль метформина у пациентов с опухолями головного мозга. Экспериментальные данные, полученные на крысах, свидетельствуют, что метформин, вводимый перорально, проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро распределяясь по всей ЦНС, а также уменьшает вазогенный отек мозга [83, 84]. Целью недавнего ретроспективного когортного исследования была оценка выживаемости больных глиомой высокой степени злокачественности на фоне лечения метформином и без него. Анализ включал 1093 пациента с глиомой, диагностированной в период с 1998 по 2013 г., из популяционного клинического реестра рака Регенсбурга (Германия). Применение метформина ассоциировалось со зна-

чительно лучшей общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования у пациентов с глиомой Grade III по классификации ВОЗ [85] (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,81 и ОР 0,29; 95% ДИ 0,11–0,78 соответственно) [86]. В более позднем исследовании С. Seliger и соавт. оценивали связь метформина (в режиме монотерапии или в комбинации с химиолучевым лечением) и выживаемости у 1731 пациента из трех РКИ с недавним анамнезом опухоли. Результаты показали, что метформин не продлевает жизнь пациентов с глиобластомой [87].

Необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциала метформина в профилактике и лечении первичных опухолей ЦНС. В последнее время активно обсуждается влияние метформина на неопластогенез [88].

Рак почки и мочевого пузыря

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак, ПКР) занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей. В 2018 г. во всем мире зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев ПКР. За 2017 г. от рака паренхимы почки в России умерли 5180 пациентов, смертность составила 5,71 на 100 тыс. населения [37].

Рак мочевого пузыря (РМП) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочевыводящих путей, по распространенности занимающая 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2019 г. составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин составил 4,7 и 0,5 соответственно [89].

Два ретроспективных исследования продемонстрировали роль метформина в жизненном прогнозе пациентов с ПКР. Так, L. Hamieh и соавт. провели анализ 4736 пациентов с метастатическим ПКР, в том числе 486 больных с СД2, из которых 218 (4,6%) принимали метформин. У пациентов с СД2, получавших противоопухолевый препарат сунитиниб (n = 128), применение бигуанида ассоциировалось с улучшением общей выживаемости по сравнению с теми, кто принимал другие противодиабетические средства (29,3 против 20,9 месяца соответственно; ОР 0,051; 95% ДИ 0,009–0,292; p = 0,0008) [90]. Недавний ретроспективный анализ 343 больных метастатическим ПКР, получавших сунитиниб или пазопаниб в первой линии таргетной терапии, продемонстрировал благоприятный прогноз для пациентов, применявших метформин. Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости для пациентов, применявших метформин, составила 31,1 (95% ДИ 20,6–35,1) и 51,6 (95% ДИ 44,7–NR) месяца по сравнению с 9,3 (95% ДИ 8,0–12,0) и 22,4 (95% ДИ 19,4–26,8) месяца для пациентов, его не применявших (p < 0,0001 и p = 0,0002 соответственно) [91].

В настоящее время известно, что немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря является наиболее распространенным новообразованием мочевыво-

дящих путей [92]. Несмотря на современные методы лечения, такие как трансуретральная резекция с последующим адьювантным внутрипузырным введением химиопрепарата (митомицина С) или иммунного препарата вакцины BCG, сохраняется высокий риск рецидива и/или прогрессирования заболевания [93]. Для подтверждения роли метформина в качестве потенциальной терапии и профилактики рецидива РМП необходимы проспективные исследования с большой когортой пациентов. Определенную надежду на эффективность применения бигуанида вселяет протокол многоцентрового открытого клинического исследования у 49 пациентов с РМП среднего риска, которым была выполнена трансуретральная резекция с последующим назначением метформина в высокой дозе (3000 мг/сут). Тестирование препарата было основано на эффекте его накопления в моче в нижнем отделе мочевыводящих путей [94]. J. Ну и соавт. показали, что назначение метформина может улучшить прогноз пациентов с РМП [95]. Результаты этого метаанализа нашли свое подтверждение и в недавнем ретроспективном анализе 122 пациентов с РМП и диабетом, получавших внутрипузырно иммунотерапию BCG в рамках двойного слепого РКИ. Авторы установили, что применение метформина связано с увеличением как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования [96].

Рак кожи

Меланома кожи – злокачественная опухоль, занимающая лидирующее место по смертности среди всех видов рака кожи. В 2018 г. в мире зарегистрировано 287 723 новых случая меланомы; коэффициент летальности в мире на 1000 населения составляет 0,8 [97]. За последние десятилетия в России отмечается рост заболеваемости меланомой на 28,72% с 2008 по 2018 г. [98]. Более 10 лет назад Т. Томис и соавт. выявили, что метформин оказывает антипролиферативное действие на клетки меланомы, тогда как нормальные меланоциты человека оказались к нему устойчивы [99]. При этом в клинических испытаниях монотерапия метформином [100], а также его комбинация с ингибиторами иммунных контрольных точек (ипилимумабом, ниволумабом и/или пембролизумабом) достоверно не улучшали прогноз пациентов с метастатической меланомой [101].

В-клеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) относится к наиболее распространенным вариантам лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30–50% от всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость составляет в среднем 4–5 на 100 тыс. населения; ежегодно в мире диагностируется 123 тыс. новых случаев ДВКЛ [102, 103]. Потребность в дальнейших РКИ обозначена результатами ретроспективного исследования «случай – контроль» пациентов с ДВКЛ и СД2, получавших метформин. Прием бигуанида ассоциировался с лучшим ответом (84%)

на иммунохимиотерапию по сравнению с группой контроля (48%) ($p = 0,0003$) [104].

Множественная миелома

Заболеваемость множественной миеломой (ММ) составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, умерли 2587 пациентов [50, 105]. Риск прогрессии моноклональной гаммапатии неопределенного значения составляет около 1,5% в год. Учитывая связь моноклональной гаммапатии, а также риска развития ММ с ожирением и инсулинорезистентностью, назначение метформина позволяет предполагать возможное снижение заболеваемости ММ. Это было продемонстрировано в ретроспективном когортном исследовании, в котором пациенты с моноклональной гаммапатией наблюдались на протяжении 10 лет. Трансформация в ММ отмечена у 3% больных, принимавших метформин, в сравнении с 5%, не получавшими препарат. Исследование «случай – контроль» из популяционной о-репрезентативной базы данных 11 тыс. человек, получавших лечение в течение 18-летнего периода, показало эффективность метформина в отношении снижения риска развития ММ в группе принимавших препарат не менее двух лет [106].

Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – одно из распространенных новообразований эндокринной системы. Согласно мировой статистике, заболеваемость РЩЖ в 2020 г. составила 6,6 на 100 тыс. человек и заняла 24-е место по уровню смертности (0,43 на 100 тыс.). Повышенная распространенность карциномы щитовидной железы обнаружена у пациентов с инсулинорезистентностью [16, 107], а назначение метформина приводит к уменьшению размеров узлов железы и уровня тиреотропного гормона, а также индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Имеют ли клиническое значение терапия и профилактика метформином в отношении РЩЖ, еще предстоит уточнить [108]. Таким образом, метформин, сахароснижающий препарат с мировой известностью более 60 лет, продемонстрировал свой многоликий потенциал в различных областях медицины. Лабораторные и экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований последнего десятилетия приоткрыли новую грань этого препарата и зародили надежду на возможность применения этого бигуанида для профилактики и лечения некоторых видов рака. Необходимы крупномасштабные РКИ, которые сформируют доказательную базу его назначения онкологическим пациентам. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., Nead K.T. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Network Open*. 2021; 4 (4): e214708.
2. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371 (9612): 569–578.
3. Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes. Facts*. 2019; 12 (1): 103–114.
4. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1566–1576.
5. Janket S.J., Manson J.E., Sesso H., et al. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003; 26 (4): 1008–1015.
6. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G., et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017; 356: j477.
7. Evans J.M.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br. Med. J.* 2005; 330 (7503): 1304–1305.
8. Liu W., Wang Y., Luo J., et al. Pleiotropic effects of metformin on the antitumor efficiency of immune checkpoint inhibitors. *Front. Immunol.* 2021; 11: 586760.
9. Vancura A., Bu P., Bhagwat M., et al. Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol. Sci.* 2018; 39 (10): 867–878.
10. Kamarudin M.N.A., Sarker M.M.R., Zhou J.-R., Parhar I. Metformin in colorectal cancer: Molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019; 38 (1): 491.
11. Jiao Y., Wang X., Luo Z. Preventive and (neo)adjuvant therapeutic effects of metformin on cancer. London. 2020.
12. Skuli S.J., Alomari S., Gaitsch H., et al. Metformin and cancer, an ambiguous relationship. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (5): 626.
13. Cameron A.R., Logie L., Patel K., et al. Metformin selectively targets redox control of complex I energy transduction. *Redox Biol.* 2018; 14: 187–197.
14. Thakur S., Daley B., Gaskins K., et al. Metformin targets mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase to control rate of oxidative phosphorylation and growth of thyroid cancer in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (16): 4030–4043.
15. Cioce M., Pulito C., Strano S., et al. Metformin: metabolic rewiring faces tumor heterogeneity. *Cells*. 2020; 9 (11): 2439.
16. García-Sánchez M., Lobaton-Ginsberg M., Ferreira-Hermosillo A. Metformin in differentiated thyroid cancer: Molecular pathways and its clinical implications. *Biomolecules*. 2022; 12 (4): 574.
17. Cha J.H., Yang W.H., Xia W., et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic reticulum associated degradation of PD-L1. *Mol. Cell*. 2018; 71 (4): 606–620.
18. Zhang J.-J., Zhang Q.-S., Li Z.-Q., et al. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11 (11): 6965–6976.
19. Lu Y., Xin D., Guan L., et al. Metformin downregulates PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting IL-6 signaling pathway. *Front. Oncol.* 2021; 11: 762523.
20. Mu Q., Jiang M., Zhang Y., et al. Metformin inhibits proliferation and cytotoxicity and induces apoptosis via AMPK pathway in CD19-chimeric antigen receptor-modified T cells. *OncoTargets Ther.* 2018; 11: 1767–1776.
21. Veeramachaneni R., Yu W., Newton J.M., et al. Metformin generates profound alterations in systemic and tumor immunity with associated antitumor effects. *J. Immunother. Cancer*. 2021; 9 (7): e002773.
22. Xia W., Qi X., Li M., et al. Metformin promotes anticancer activity of NK cells in a P38 MAPK dependent manner. *OncoImmunology*. 2021; 10 (1): 1995999.
23. Chiang C.F., Chao T.T., Su Y.F., et al. Metformin-treated cancer cells modulate macrophage polarization through AMPK-NF-KB signaling. *Oncotarget*. 2017; 8 (13): 20706–20718.
24. Liu Q., Tong D., Liu G., et al. Metformin inhibits prostate cancer progression by targeting tumor-associated inflammatory infiltration. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (22): 5622–5634.
25. Oh S., Cho Y.U., Chang M., et al. Metformin decreases 2-HG production through the MYC-PHGDN pathway in suppressing breast cancer cell proliferation. *Metabolites*. 2021; 11 (8): 480.
26. Cuyàs E., Fernández-Arroyo S., Verdura S., et al. Metformin regulates global DNA methylation via mitochondrial one-carbon metabolism. *Oncogene*. 2018; 37 (7): 963–970.
27. Pei H., Guo W., Peng Y., et al. Targeting key proteins involved in transcriptional regulation for cancer therapy: current strategies and future prospective. *Med. Res. Rev.* 2022; 42 (4): 1607–1660.
28. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
29. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
30. El-Ashmawy N.E., Khedr N.F., El-Bahrawy H.A., Abo Mansour H.E. Metformin augments doxorubicin cytotoxicity in mammary carcinoma through activation of adenosine monophosphate protein kinase pathway. *Tumor Biology*. 2017; 39 (5): 1–9.
31. Sonnenblick A., Agbor-Tarh D., Bradbury I., et al. Impact of diabetes, insulin, and metformin use on the outcome of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer: Analysis from the ALTTO phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (13): 1421–1429.

32. Zhao Y, Gong C, Wang Z, et al. A randomized phase II study of aromatase inhibitors plus metformin in pre-treated postmenopausal patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (48): 84224–84236.
33. Nanni O, Amadori D, De Censi A, et al. Metformin plus chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. The MYME randomized, phase 2 clinical trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 174 (2): 433–442.
34. Fenn K, Maurer M, Lee S.M., et al. Phase 1 study of erlotinib and metformin in metastatic triple-negative breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2020; 20 (1): 80–86.
35. Yam C, Esteva FJ, Patel M.M., et al. Efficacy and safety of the combination of metformin, everolimus and exemestane in overweight and obese postmenopausal patients with metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a phase II study. *Invest. New Drugs*. 2019; 37 (2): 345–351.
36. Alipour S, Abedi M, Saberi A, et al. Metformin as a new option in the medical management of breast fibroadenoma; a randomized clinical trial. *BMC Endocr. Disord.* 2021; 21 (1): 169.
37. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
38. Gong H, Chen Y, Zhou D. Prognostic significance of metformin treatment in endometrial cancer: a meta-analysis. *Pharmazie*. 2020; 75 (8): 401–406.
39. Kitson S.J., Maskell Z., Sivalingam V.N., et al. PRE-surgical metformin in uterine malignancy (PREMIUM): A multi-center, randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (8): 2424–2432.
40. Petchsila K, Prueksaritanond N, Insin P, et al. Effect of metformin for decreasing proliferative marker in women with endometrial cancer: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21 (3): 733–741.
41. Pabona J.M.P, Burnett A.F, Brown D.M., et al. Metformin promotes anti-tumor biomarkers in human endometrial cancer cells. *Reprod. Sci.* 2020; 27 (1): 267–277.
42. Prodromidou A, Lekka S, Fotiou A, et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2021; 50 (9): 102164.
43. Zheng Y, Zhu J, Zhang H, et al. Metformin plus first-line chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of epithelial ovarian cancer: A prospective open-label pilot trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019; 84 (6): 1349–1357.
44. Brown J.R., Chan D.K., Shank J.J., et al. Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e133247.
45. Arrieta O, Barrón F, Padilla M.Á.S., et al. Effect of metformin plus tyrosine kinase inhibitors compared with tyrosine kinase inhibitors alone in patients with epidermal growth factor receptor-mutated lung adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (11): e192553.
46. Skinner H, Hu C, Tsakiridis T, et al. Addition of metformin to concurrent chemoradiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the NRG-LU001 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (9): 1324–1332.
47. Eze C, Belka C, Manapov F. Forging a path for metformin use in inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (9): 1341–1342.
48. Brancher S, Ribeiro A.E., Toporcov T.N., Weiderpass E. The role of metformin on lung cancer survival: The first systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021; 147 (10): 2819–2836.
49. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
50. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019.
51. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019.
52. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2021; 23 (2): 211–247.
53. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь ожирения и рака предстательной железы (обзор). *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (2): 147–155.
54. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur. Urol.* 2013; 63 (5): 800–809.
55. Kelkar S, Oyekunle T, Eisenberg A, et al. The association between diabetes and prostate cancer-specific mortality is different in obese and non-obese men after radical prostatectomy: results from the search database. *J. Urol.* 2020; 203 (4S): e562–e563.
56. Drevinskaite M., Patasius A., Kincius M., et al. Retrospective cohort study of androgen deprivation therapy and the risk of diabetes in men with prostate cancer in Lithuania. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045797.
57. Mark M, Klingbiel D, Mey U, et al. Impact of addition of metformin to abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with disease progressing while receiving abiraterone treatment (metAb-pro): Phase 2 pilot study. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2019; 17 (2): e323–e328.
58. Alghandour R, Ebrahim M.A., Elshal A.M., et al. Repurposing metformin as anticancer drug: Randomized controlled trial in advanced prostate cancer (MANSMED). *Urol. Oncol.* 2021; 39 (12): 831.e1–831.
59. Pujalte Martin M., Borchiellini D., Thamphya B., et al. TAXOMET: a french prospective multicentric randomized phase II study of docetaxel plus metformin versus docetaxel plus placebo in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2021; 19 (6): 501–509.
60. Bilusic M, Toney N.J., Donahue R.N., et al. A randomized phase 2 study of bicalutamide with or without metformin for biochemical recurrence in overweight or obese prostate cancer patients (BIMET-1). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022; 10.1038/s41391-022-00492-y.

61. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020; 158 (2): 341–353.
62. You Y.N., Lee L.D., Deschner B.W., Shibata D. Colorectal cancer in the adolescent and young adult population. *JCO Oncol. Pract.* 2020; 16 (1): 19–27.
63. Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Ковалева А.Л. и др. Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31 (5): 66–73.
64. Screening for colorectal cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; 325 (19): 1965–1977.
65. Yang Y.X., Hennessy S., Lewis J.D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004; 127 (4): 1044–1050.
66. Higurashi T., Hosono K., Takahashi H., et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (4): 475–483.
67. Zell J.A., McLaren C.E., Morgan T.R., et al. A phase IIa trial of metformin for colorectal cancer risk reduction among individuals with history of colorectal adenomas and elevated body mass index. *Cancer Prev. Res.* 2020; 13 (2): 203–212.
68. Vernieri C., Galli F., Ferrari L., et al. Impact of metformin use and diabetic status during adjuvant fluoropyrimidine-oxaliplatin chemotherapy on the outcome of patients with resected colon cancer: A TOSCA study subanalysis. *Oncologist*. 2019; 24 (3): 385–393.
69. Bragagnoli A.C., Araujo R.L.C., Ferraz M.W., et al. Metformin plus Irinotecan in patients with refractory colorectal cancer: A phase 2 clinical trial. *Br. J. Cancer*. 2021; 124: 1072–1078.
70. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global Cancer Statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
71. Wang Q.-Li, Santoni G., Ness-Jensen E., et al. Esophageal squamous cell carcinoma in a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (1): 73–78.
72. Wang S., Lin Y., Xiong X., et al. Low-dose metformin reprograms the tumor immune microenvironment in human esophageal cancer: Results of a phase II clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26 (18): 4921–4932.
73. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (5): 53–74.
74. Cheung K.S., Chung K.L., Leung W.K. Chemopreventive effect of metformin on gastric cancer development. *Gut Liver*. 2022; 16 (2): 147–156.
75. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021; 10 (2): 27–35.
76. Murff H.J., Roumie C.L., Greevy R.A., et al. Metformin use and incidence cancer risk: Evidence for a selective protective effect against liver cancer. *Cancer Causes Control*. 2018; 29 (9): 823–832.
77. Cho W.R., Wang C.C., Tsai M.Y., et al. Impact of metformin use on the recurrence of hepatocellular carcinoma after initial liver resection in diabetic patients. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0247231.
78. Elsayed M., Wagstaff W., Behbahani K., et al. Improved tumor response in patients on metformin undergoing yttrium-90 radioembolization segmentectomy for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2021; 44 (12): 1937–1944.
79. <https://www.mnioi.nmicr.ru/klinika-i-otdeleniya/abdominalnoe-otdelenie/opukholi-podzheludochnoy-zhelezy.php?ysclid=l4zy9acfkw325514515>.
80. Shi Y.Q., Zhou X.C., Du P., et al. Relationships are between metformin use and survival in pancreatic cancer patients concurrent with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99 (37): e21687.
81. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021; 23 (12 Suppl 2): iii1–iii105.
82. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (4): 28–35.
83. Łabuzek K., Suchy D., Gabryel B., et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (5): 956–965.
84. Takata F., Dohgu S., Matsumoto J., et al. Metformin induces up-regulation of blood-brain barrier functions by activating AMP-activated protein kinase in rat brain microvascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 433 (4): 586–590.
85. Banan R., Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors – what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir.* 2017; 159 (3): 403–418.
86. Seliger C., Luber C., Gerken M., et al. Use of metformin and survival of patients with high-grade glioma. *Int. J. Cancer*. 2019; 144: 273–280.
87. Seliger C., Genbrugge E., Gorlia T., et al. Use of metformin and outcome of patients with newly diagnosed glioblastoma: pooled analysis. *Int. J. Cancer*. 2020; 146 (3): 803–809.
88. Guarnaccia L., Marfia G., Maseroli M.M., et al. Frontiers in Anti-Cancer Drug Discovery: challenges and perspectives of metformin as anti-angiogenic add-on therapy in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (1): 112.
89. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Заболеваемость и смертность. М., 2020.
90. Hamieh L., McKay R.R., Lin X., et al. Effect of metformin use on survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2017; 15 (2): 221–229.

91. Fiala O., Ostašov P., Rozsypalová A., et al. Metformin use and the outcome of metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or pazopanib. *Cancer Manag. Res.* 2021; 13: 4077–4086.
92. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur. Urol.* 2017; 71 (1): 96–108.
93. Resnick M.J., Bassett J.C., Clark P.E. Management of superficial and muscle-invasive urothelial cancers of the bladder. *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25 (3): 281–288.
94. Molenaar R.J., Van Hattum J.W., Brummelhuis I.S., et al. Study protocol of a phase II clinical trial of oral metformin for the intravesical treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 1–9.
95. Hu J., Chen J.B., Cui Y., et al. Association of metformin intake with bladder cancer risk and oncologic outcomes in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (30): e11596.
96. Wang Z., Ong W., Shen T., et al. Beyond diabetes mellitus: Role of metformin in non-muscle invasive bladder cancer. *Singap. Med. J.* 2022; 63 (4): 209–213.
97. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today.* gco.iarc.fr/today/home. 24.02.2020.
98. Потехаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А., Кашурников А.Ю. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018). *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 19 (6): 810–816.
99. Tomic T., Botton T., Cerezo M., et al. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell Death Dis.* 2011; 2 (9): 199.
100. Montaudié H., Cerezo M., Bahadoran P., et al. Metformin monotherapy in melanoma: A pilot, open-label, prospective, and multicentric study indicates no benefit. *Pigment. Cell Melanoma Res.* 2017; 30 (3): 378–380.
101. Afzal M.Z., Mercado R.R., Shirai K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6 (1): 1–10.
102. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H.T.J. 2017.
103. Тумян Г.С. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018.
104. Jiang X.N., Zhang Y., Wang W.G., et al. Alteration of cholesterol metabolism by metformin is associated with improved outcome in type II diabetic patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 608238.
105. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018.
106. Boursi B., Mamtani R., Yang Y.X., Weiss B.M. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma.* 2017; 58 (5): 1265–1267.
107. Zhao J., Zhang Q., Yang Y., et al. High prevalence of thyroid carcinoma in patients with insulin resistance: A meta-analysis of case-control studies. *Aging.* 2021; 13 (8): 22232–22241.
108. He X., Wu D., Hu C., et al. Role of metformin in the treatment of patients with thyroid nodules and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019; 29 (3): 359–367.

Is There a Place for Metformin in the Treatment of Cancer of Various Localization?

E.L. Bueverova, PhD¹, A.O. Bueverov, PhD, Prof.^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact person: Alexey O. Bueverov, bcl72@yandex.ru

The aim – to summarize the accumulated data on the potential effects of metformin in the prevention and treatment of malignant neoplasms based on the results of experimental, preclinical and clinical studies of its antitumor activity.

Malignant neoplasms are an urgent problem of our time, second only to cardiovascular diseases in terms of mortality. The risk of developing oncological diseases of various localization is associated with obesity. Currently, problems such as overweight, obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (DM2) partially explain the disappointing forecasts, including with regard to the increase in the number of oncological diseases worldwide. Metformin as a drug which has been known for more than 60 years and to date its role in the treatment and prevention of DM2 is undeniable. Thanks to an active experimental and clinical search, the participation of metformin in the immune response of the body to cancer, in its epigenetic regulation, and the potential possibility of its effect on the tumor microenvironment was revealed.

Conclusion. The antitumor potential of metformin requires further clinical study.

Key words: metformin, cancer, obesity, type 2 diabetes mellitus, treatment

Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа

Смирнова О.М.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Метформин является основным антигипергликемическим препаратом при лечении сахарного диабета 2 типа. Дается анализ механизма его действия. Описаны кардиопротективные и антионкологические свойства. Приводятся данные многоцентровых исследований с использованием метформина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, лактатацидоз, хроническая сердечная недостаточность, антионкогенное действие

The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus

Smirnova O.M.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Metformin is a major antihyperglycemic agent used for the treatment of DM2. Analysis of the mechanism of its action is presented. Cardioprotective and anticancer activities of metformin are discussed. Results of multicentre studied of metformin are described.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, lactacidosis, chronic cardiac failure, antioncogenic activity

Бигуаниды используются в медицинской практике более 50 лет. Профессор Лефевр П. пишет, что сегодня мы можем лечить, но не излечивать сахарный диабет (СД). СД 2 типа (СД2) составляет основную форму заболевания. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. количество пациентов, страдающих СД, превысит 380 млн человек. Ведущие медицинские организации рекомендуют сегодня начинать лечение СД2 с комбинации изменения образа жизни и назначения метформина. В связи с этим представляют особый интерес новые результаты, касающиеся вновь открытых свойств метформина [1].



Рис. 1. Антигипергликемическое действие метформина

Метформин был введен в клиническую практику для лечения СД2 в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США. В настоящее время метформин является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом в Европе, США и других странах [2]. Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен. В многочисленных исследованиях установлено, что метформин не влияет на секрецию инсулина β-клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие. Он вызывает:

- снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- повышение превращения глюкозы в лактат в ЖКТ;
- усиление связывания инсулина с рецепторами;
- экспрессию гена транспортера GLUT 1 (секреция);
- усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах;
- перемещение (транслокацию) GLUT 1 и GLUT 4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах;
- снижение глюконеогенеза;
- снижение гликогенолиза;
- снижение уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);
- повышение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (рис. 1).

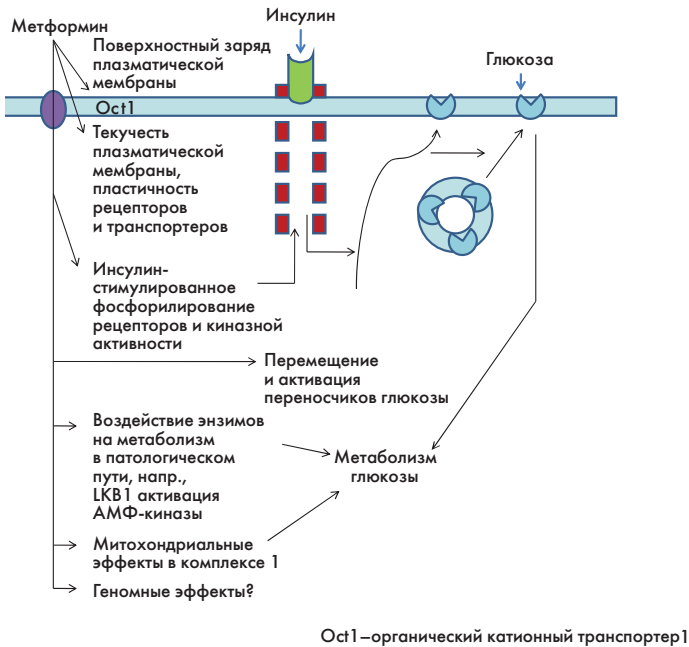
Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается мышечной и печеночной ткани (табл. 1).

Метформин повышает текучесть плазменных мембран у человека. Физиологические функции плазменной мембраны за-

Таблица 1

Потенциальные клинические механизмы антигипергликемического действия метформина [3]

Механизм действия	Уровень доказательности	Комментарии
Снижение печеночной продукции глюкозы	Подтверждено в клинических исследованиях	Вероятно, основной клинический механизм действия метформина
Усиление периферического действия инсулина	Наблюдается часто (но данные клиники переменны)	Вероятно, способствует действию метформина в клинически значимой степени
Снижение липолиза в адипоцитах	Наблюдается при сахарном диабете 2 типа	Доказательная база слабее, чем у первых двух эффектов
Повышение утилизации глюкозы в кишечнике	Экспериментальные данные	Экспериментальные данные доказывают статистически значимое участие этого механизма
Улучшение работы β-клеток	Долгосрочные эффекты (по данным UKPDS)	Клиническая значимость отсутствует



Ocl1 – органический катионный транспортер 1

Рис. 2. Влияние метформина на плазматическую мембрану и ее компоненты

висят от способности их протеиновых компонентов свободно двигаться в пределах фосфолипидного бислоя. Снижение текучести мембраны (повышение ригидности или вязкости) часто наблюдается при экспериментальном и клиническом СД, что приводит к развитию осложнений. Отмечены малые изменения свойств эритроцитов у лиц, предварительно получавших метформин [4]. Схематическое действие метформина на мембрану и их компоненты представлены на рисунке 2.

Опубликован ряд клинических исследований с разным дизайном, подтвердивший действие метформина на печеночный метаболизм глюкозы [5]. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования представлены на рисунке 3.

В данном исследовании получена достоверная разница между группами, доказывающая подавление продукции глюкозы печенью при добавлении метформина.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании при сравнении продукции глюкозы печенью при использовании метформина и росиглитазона в условиях контролируемой

гиперинсулинемии было доказано, что метформин достоверно подавляет продукцию глюкозы печенью по сравнению с росиглитазоном (рис. 4) [6].

Клинические эффекты метформина, помимо его антигипергликемических свойств, достаточно хорошо изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) в 1998 г., показавшим, что терапия метформин у тучных лиц снижает риск осложнений:

- сосудистых осложнений – 32%;
- смертность от диабета – 42%;
- общую смертность – 36%;
- инфаркта миокарда – 39%.

Эти данные были настолько убедительны, что метформин был полностью реабилитирован как безопасный и полезный сахаропонижающий препарат.

В дальнейшем были доказаны многочисленные кардиопротективные свойства метформина (табл. 2).

Полагают, что именно наличием этих свойств объясняется дополнительный позитивный и профилактический эффект метформина при СД2.

Основные выводы исследований последнего десятилетия

Глюкофаж (метформин) обладает прямыми ангиопротекторными свойствами, которые не зависят от сахароснижающего эффекта препарата. Эти эффекты уникальны.

Двойное действие Глюкофажа объясняет результаты по снижению смертности, которые были получены в UKPDS.

Полученные в последующие годы данные подтвердили позитивное влияние метформина в ряде исследований. Так, лечение метформин в сравнении с любым другим лечением было ассоциировано с более низкой смертностью от всех причин, инфарктом миокарда, симптомами стенокардии или любого случая сердечно-сосудистого проявления по сравнению с лицами, получавшими другое лечение [7] (рис. 5).

Одним из актуальных разделов дискуссий об эффективности современных направлений в лечении СД2 являются вопросы безопасности как отдельных сахароснижающих препаратов, так и их комбинаций. Рассматривались разные схемы терапии, одной из которых являлся согласованный алгоритм Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD), представленный на рисунке 6.

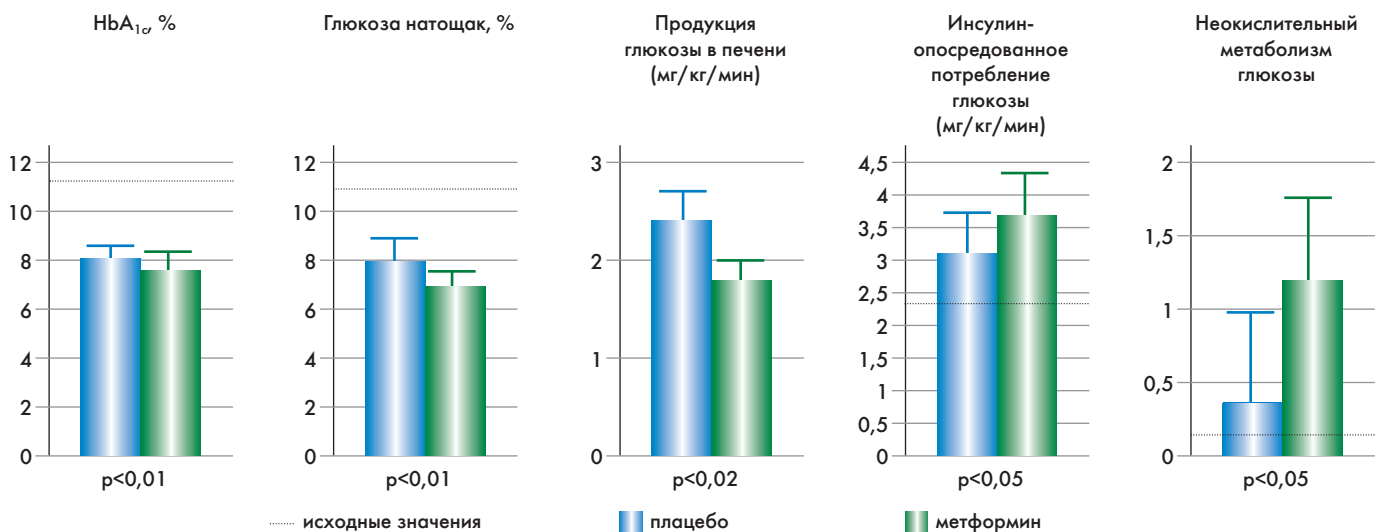


Рис. 3. Влияние метформина и плацебо на гликемию и отдельные показатели метаболизма глюкозы у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование) [5]

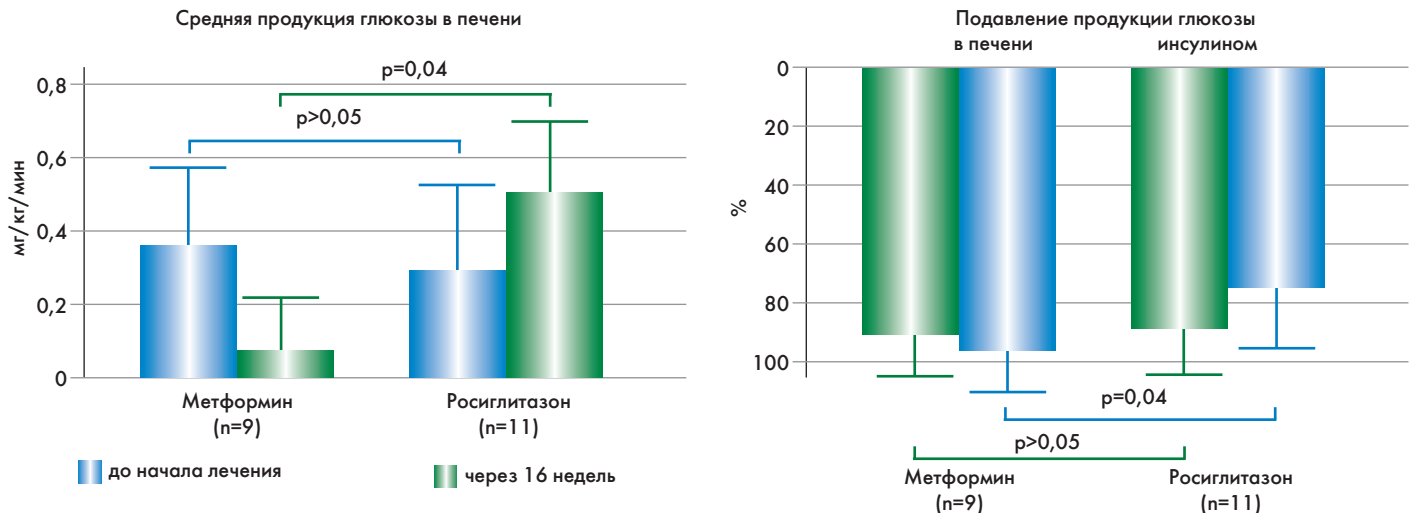


Рис. 4. Подавление печеночной продукции глюкозы метформином при контролируемой гиперинсулинемии (двойное слепое рандомизированное исследование) [6]

Таблица 2

Кардиопротективные свойства метформина	
Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ Сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС ↓ Снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшает липидный профиль	↓ Атерогенез
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ Висцеральной жировой ткани
Улучшает фибринолитические процессы	↓ Риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ Апоптоз эндотелиальных клеток ↓ Повреждение компонентов клетки
Действие метформина	↓ Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ Сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС ↓ Снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшает липидный профиль	↓ Атерогенез
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ Висцеральной жировой ткани
Улучшает фибринолитические процессы	↓ Риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ Апоптоз эндотелиальных клеток ↓ Повреждение компонентов клетки
Нейтрализация конечных продуктов гликирования	↓ Степени повреждения ключевых ферментов и тканей ↓ Оксидативного стресса и апоптоза
Снижение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах	↓ Адгезии лейкоцитов к эндотелию ↓ Атеросклероз
Снижение процессов дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	↓ Атеросклероз
Снижение поглощения липидов макрофагами	↓ Атеросклероз
Улучшение микроциркуляции	↓ Кровотока и снабжение питательными субстратами тканей

На представленном рисунке мы видим, что метформин присутствует при всех вариантах терапии. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о показаниях и противопоказаниях к использованию метформина, исходя из имеющихся современных данных.

Во-первых, необходимо ответить на вопрос, почему лечение метформином следует начинать прямо с момента установления диагноза, одновременно с мерами по изменению образа жизни? Потому что у большинства лиц с СД2 мероприятия по изменению образа жизни не приводят к достижению или поддержанию целевых уровней гликемии, что может быть связано со следующими факторами:

- неэффективность мер по снижению массы тела;
- повторный набор массы тела;
- прогрессирование заболевания;
- сочетание указанных факторов.

Помимо того, что у части больных отмечается непереносимость препарата (по данным разных авторов – от 10 до 20%), имеются и четкие противопоказания к назначению метформина.

Противопоказания к приему метформина

- Острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (например, сердечная или легочная недостаточность, инфаркт миокарда, шок).
- Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин).
- Острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств).

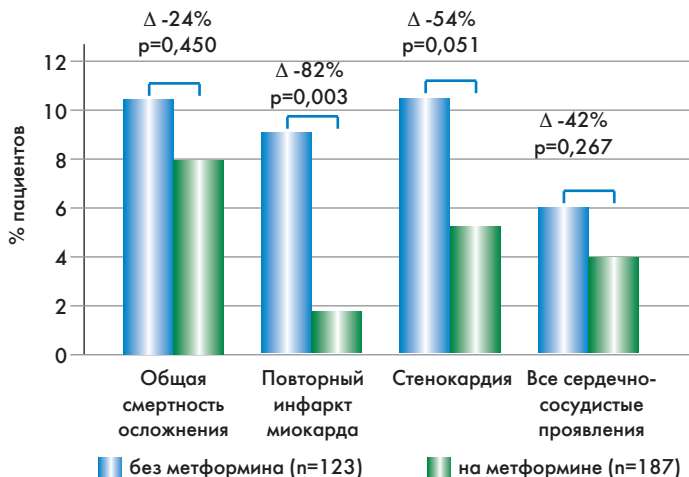


Рис. 5. Исходы сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3-х лет наблюдения [7]

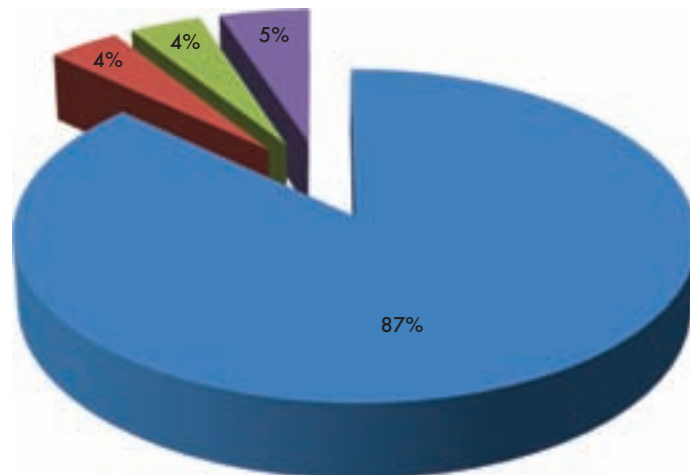


Рис. 7. Частота противопоказаний к назначению метформина у пациентов с СД2 в Тайсайте, Шотландия (1993-1995 гг.) [9]

о Лактация, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, повышенная чувствительность к метформину или его компонентам (табл. 3).

Частота противопоказаний к назначению метформина, по данным разных авторов, существенно отличается. Так, по данным [9], представленным на рисунке 7, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) составляет 87% (рис. 7).

Одной из главных причин опасений при назначении метформина является риск развития лактатацидоза при наличии любых состояний, сопровождающихся гипоксией. Лактатацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением. Частота его составляет, по данным разных авторов, 3 случая на 100 000 пациенто-лет, леченных метформином.

Лактатацидоз клинически очень опасен. Исследование, проведенное Stacpool P.W. с соавт. [10], было выполнено путем обследования и лечения 126 пациентов, помещенных в отделение интенсивной терапии, имевших уровень лактата ≥ 5 ммоль/л, в артериальной крови $\text{pH} \geq 7,35$ или дефицит оснований > 6 ммоль/л. При госпитализации у 80% этих больных диагностирован циркуляторный шок. Сепсис, печеночная недостаточность и заболевания органов дыхания были главными факторами, приведшими к развитию лактатацидоза. Выживаемость через 24 часа составила 59%, через 3 дня – 41% и 17% через 30 дней.

Случаи лактатацидоза, ассоциированного с приемом бигуанидов, детально изучены. Достоверно установлено, что риск

Уровень 1:

убедительно обоснованные вмешательства

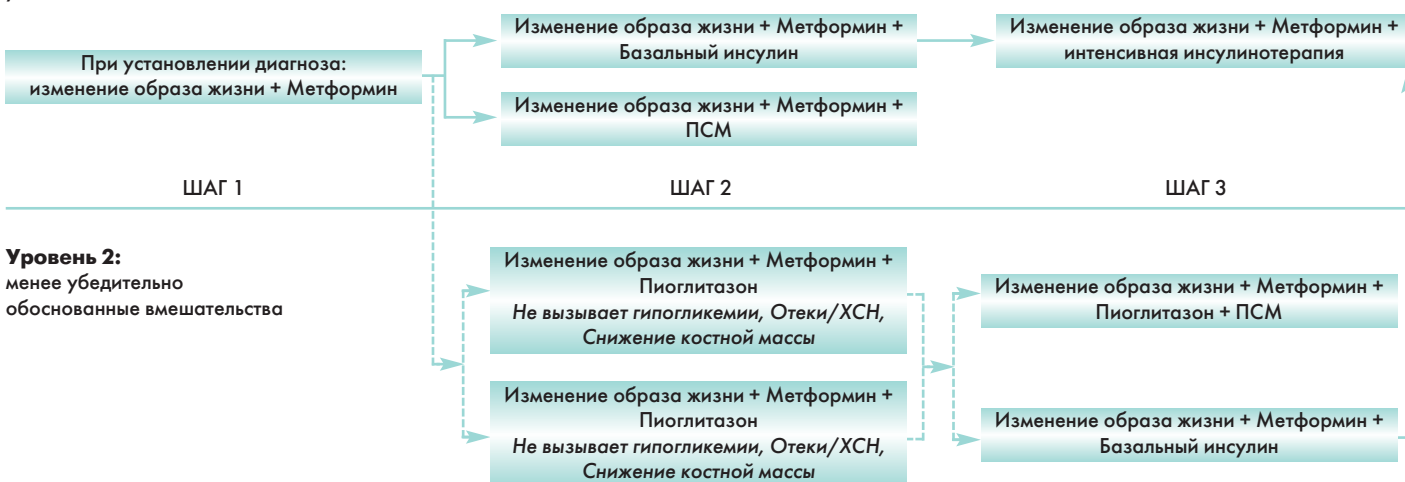


Рис. 6. Согласованный алгоритм ADA/EASD

Таблица 3

Особые указания при приеме метформина	
Факторы риска	Профилактические рекомендации
Лактат-ацидоз	Риск можно снизить путем тщательного выявления факторов, которые могут повысить предрасположенность к лактат-ацидозу (плохо контролируемый СД, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с гипоксией)
Функция почек	Измерение креатинина до начала и во время лечения метформином (ежегодно у пациентов с нормальной функцией почек, 2-4 раза в год у пожилых пациентов и у людей с уровнем креатинина на верхней границе нормы)
Рентгеноконтрастные вещества	Отмена метформина до процедуры и в течение 48 ч. после нее при нормальной работе почек
Хирургические вмешательства	Отмена метформина за 48 ч. до операции под общей анестезией, возобновить прием не ранее 48 ч после нее
Дети и подростки	Подтвердить диагноз СД2 до начала терапии, тщательное наблюдение за ростом и половым созреванием, особая осторожность в возрасте 10-12 лет
Другие	Пациенты должны придерживаться диеты с ежедневным употреблением углеводов и питательных веществ, регулярный контроль СД. Контроль за гипогликемией при комбинации метформина с инсулином и ЛС, стимулирующими выработку инсулина

Длительность наблюдения составила 9 лет (1991 – 1999 гг.). Летальные исходы среди лиц, получавших: СМ – 404 (52%), метформин – 69 (33%), комбинированную терапию – 263 случая (31%). Смертность от всех причин спустя 1 год составила у лиц, получавших СМ, – 200 чел. (26%), у лиц, получавших метформин, – 29 чел. (14%), на комбинированной терапии – 97 (11%). Был сделан вывод о том, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии связан с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД2 по сравнению с СМ.

В Британское исследование 2010 г. [12] были включены 8 404 пациента с впервые выявленным СД2 и впервые выявленной сердечной недостаточностью (период с 1988 по 2007 г.). Проводился сравнительный анализ причин смерти в двух группах (по 1 633 случая смерти в каждой). Согласно полученным результатам сделан вывод, что при сравнении лиц, не получавших противодиабетических препаратов, использование метформина ассоциировалось с более низким риском смертности по сравнению с другими антидиабетическими препаратами, включая даже такие потенциально неблагоприятные факторы, как плохой гликемический контроль, снижение функции почек, избыточный вес и артериальная гипертензия. Эти данные согласуются с предшествующими работами, в которых было показано, что у лиц с ХСН при использовании метформина отмечался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты.

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических исследований, в которых было показано снижение роста онкологических заболеваний среди пациентов, применяющих метформин. Одно из них популяционное ретроспективное когортное исследование с ис-

пользованием базы данных штата Саскачеван, Канада, 1995–2006 г. [13]. Целью исследования было изучение смертности от рака и взаимосвязь с антидиабетической терапией при СД2. Обследовали 10 309 пациентов с СД2 с впервые назначенными метформином, производными сульфонилмочевины (СМ) и инсулином. Средний возраст больных составил 63,4±13,3 года, среди них было 55% мужчин. Метформин назначен 1 229 больным в виде монотерапии, СМ – 3 340 больным в виде монотерапии, комбинированная терапия – 5 740, 1 443 добавлен инсулин. Длительность наблюдения – 5,4±1,9 года.

Всего смертность от рака составила 4,9% (162 из 3 340) у лиц, получавших СМ, 3,5% (245 из 6 969) – метформин и 5,8% (84 из 1 443) – инсулин. Данные, представленные Bowker, демонстрируют двукратное увеличение частоты возникновения онкологических заболеваний в группе пациентов на инсулинотерапии относительно группы метформина 1,9 (95% ДИ 1,5-2,4, p<0,0001). В группе пациентов, находящихся на терапии препаратами СМ, риск возникновения раковых опухолей был также значительно выше показателей в группе метформина и составлял 1,3 (95% ДИ 1,1-1,6, p=0,012) [13].

Curtie C.J. и соавт. [14] также изучали риск развития злокачественных образований у больных СД2 в зависимости от вида проводимой терапии. В исследование было включено 62 809 пациентов с СД2 старше 40 лет, которые были разделены на четыре терапевтические группы: монотерапия метформином или СМ, комбинированная терапия метформином и СМ и инсулинотерапия. Группа пациентов, получающих инсулин, была разделена на подклассы: монотерапия инсулином гларгин, НПХ инсулином, двухфазным инсулином. Также оценивались данные о манифестации или прогрессировании за период лечения (инсулинотерапия с 2000 г.) любых злокачественных образований; отдельное внимание уделялось раку молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной и предстательной желез.

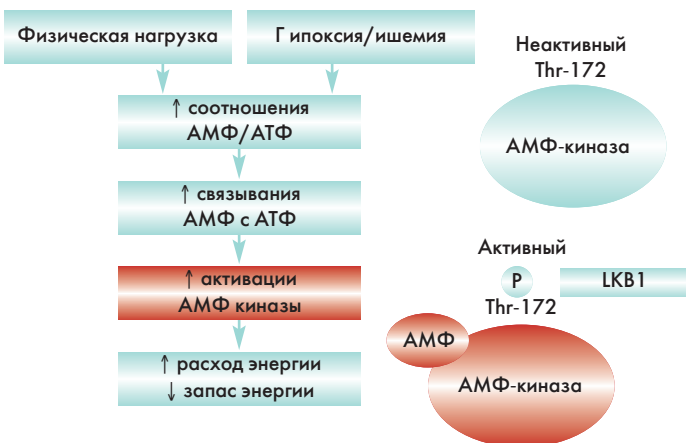


Рис. 8. Схема активации АМФК

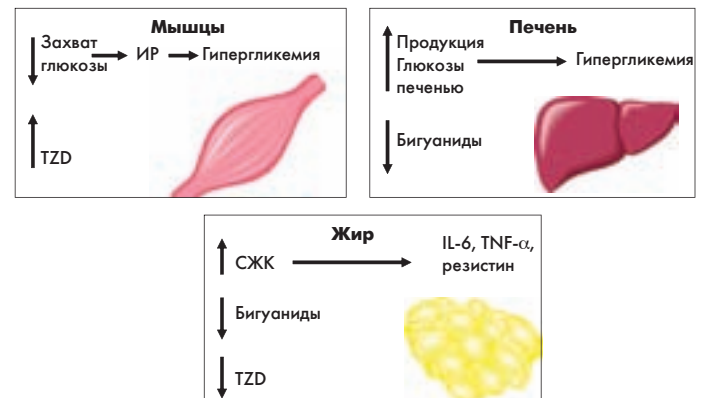


Рис. 9. Ткани-мишени для метформина и тиазолидиндионов

Таблица 4

Исследования эффективности метформина у больных с НАЖБП						
Автор	N	Сравнение	Пациенты	Длительность	Печеночн. ферменты	Гистология
Marchesini e.a.	14	нет	Взрослые Большинство без СД	4 мес.	улучшение	Не оценивали
Nair e.a.	15	нет	Без СД	12 мес.	улучшение	Улучшение воспал.
Uygun e.a.	36	Неэффективность диеты	Без СД	6 мес.	улучшение	Улучшение воспал.
Bugianesi e.a.	55	Неэффективность диеты	Без СД	12 мес.	улучшение	Улучшение стеатоза, воспал. и фиброза
Schwimmer e.a.	10	нет	Без СД	6 мес.	улучшение	Не оценивали
Loomba e.a.	14	нет	Без СД	48 нед.	улучшение	Улучшение стеатоза, воспал.
Nobili e.a.	57	антиоксиданты	Без СД	24 мес.	Без изменений	Нет отличий

При анализе полученных данных было выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, отмечалось значительное снижение риска развития рака толстого кишечника и поджелудочной железы (однако подобной закономерности не наблюдалось относительно рака предстательной и молочной желез). Редуцирование роста злокачественных клеток на фоне монотерапии метформином составило 0,54 (95% ДИ 0,43-0,66). Даже в случае добавления к любой сахароснижающей терапии метформина риск малигнизации снижался до 0,54 (95% ДИ 0,43-0,66).

Результаты и заключение

Монотерапия метформином была связана с наименьшим риском развития рака. Для сравнения относительный риск (ОР) составили:

- для метформина + СМ – 1,08;
- для монотерапии СМ – 1,36;
- при применении инсулина – 1,42;
- добавление метформина к инсулину – 0,54;
- по сравнению с метформином инсулинотерапия повышала риск колоректального рака (ОР 1,69) и рака поджелудочной железы (ОР 4,63);
- инсулинотерапия не влияла на риски рака простаты и молочной железы.

Одним из последних опубликованных исследований является исследование ZODIAC-16 (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care), завершённое в Нидерландах и опубликованное в 2010 г. [15]. Целью исследования являлось изучение ассоциации между специфическим лечением СД2 и смертностью от рака. В данном случае изучали ассоциацию между использованием метформина и смертностью от рака в проспективной когорте. Набор пациентов проводился с 1998 по 1999 г. Было включено 1 353 пациента с СД2. Исследование завершено в 2009 г. Характеристика пациентов:

- на метформине – 289;
- без метформина – 1 064;
- средний возраст 67,8±11,7 лет;
- длительность СД – 6,0 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) – 28,9±4,8 кг/м²;
- HbA_{1c} – 7,5±1,2%;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 73,9±28,1 мл/мин;
- инсулинотерапия – 16,5%;
- СМ – 55,0%;
- диета (только) – 13,0%;
- исключены лица с активными формами рака, когнитивными расстройствами и очень маленькой предполагаемой продолжительностью жизни.

При оценке через 9,6 года умерло всего 570 пациентов (42%). Из них 122 (21%) умерли от рака, среди них 26 (21%) от рака легких, 21 (17%) от рака абдоминальной локализации, 238 больных

(41%) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти 541 (94%) больного известны. У пациентов, получавших метформин, в сравнении с пациентами, не получавшими метформина, ОР смертности от рака составил 0,43 (95% CL 0,23-0,80). ОР повышался при увеличении дозы метформина. При добавлении каждого грамма метформина ОР был 0,58 (0,95% CL 0,36-0,93).

Стоит упомянуть, что назначение метформина при синдроме поликистозных яичников, характеризующимся инсулинорезистентностью (ИР) и выступающим в качестве фактора риска развития рака тела матки, также способствует нивелированию возможной атипической гиперплазии эндометрия.

Безусловный интерес представляют исследования российских ученых, в которых бигуаниды наряду с гипополипидемическими препаратами и диетой назначались на длительный срок более чем 300 больным раком молочной железы и толстой кишки, подвергавшимся оперативному лечению. В итоге к 3-7 годам наблюдения было обнаружено повышение кумулятивной выживаемости, а также некоторое уменьшение частоты выявления первично-множественных опухолей и метакронных опухолей второй молочной железы [16].

Противоопухолевый эффект метформина

Очевидный противоопухолевый эффект метформина, скорее всего, связан с активацией циклической аденозин-монофосфат-зависимой протеинкиназы (АМФК (AMP-activated protein kinase)), которая контролирует обмен глюкозы и липидов. АМФК активирует путь АМФ/АТФ, играющий ключевую роль в энергетическом клеточном балансе за счет увеличения уровня АТФ. Активация АМФК в здоровой клетке вызывают различные метаболические процессы, такие как: гипоксия, гипогликемия, окислительный и гиперосмолярный стресс, что позволяет считать активацию АМФК адаптивным процессом, сохраняющим энергетические запасы в клетке. АМФК – это гетеротримерный белок, состоящий в отсутствие цАМФ из каталитической α - и регуляторных β - и γ -единиц (рис. 8).

Известно, что многие метаболические эффекты метформина осуществляются в присутствии АМФК, в том числе ингибирование mTOR (mammalian target of rapamycin) с последующим восстановлением чувствительности клеток к инсулину и снижением гиперинсулинемии как фактора развития опухолей.

mTOR-киназы относятся к семейству фосфатидилинозитолкиназ (PI3K), их С-конец похож на каталитическую область фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), а N-конец связывает комплекс FKBP12 (рапамицин). Многочисленные работы показали, что mTOR играет ключевую роль в клеточном росте и энергетическом метаболизме клетки. mTOR-сигналинг состоит из двух ветвей, каждая из которых содержит специфический комплекс (mTORC1 или mTORC2). Чувствительный к рапамицину mTORC1 регулирует несколько путей, опреде-

Таблица 5

Области применения метформина в настоящем и будущем			
Заболевание	Современная доказательная база по приему метформина	Терапевтический статус метформина	Перспективы применения
СД2	50 лет использования в Европе и более 10 лет применения в США	Рекомендован в качестве начальной терапии или в комбинации с другими ПСП или инсулином согласно современным рекомендациям по СД2	Продолжить использовать в качестве основной терапии СД2 в т.ч. у детей и при прогрессировании СД. Разрабатываются новые лекарственные формы. Изучается использование новых антидиабетических ЛС в комбинации с метформином
Профилактика СД	Доказанная эффективность в крупных рандомизированных исследованиях	В большинстве стран пока нет показания	Эффективность в профилактике СД и хороший профиль безопасности могут привести к использованию метформина у пациентов группы риска по СД
СПКЯ	Эффективность показана в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализе	Показание не зарегистрировано. Рекомендован в руководстве по СПКЯ (NICE) совместно с кломифеном или в качестве препарата первой линии (AACE)	Использование согласно рекомендациям по СПКЯ
Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит	Первые рандомизированные исследования показали положительное влияние метформина при стеатозе печени/неалкогольном стеатогепатите	Показание не зарегистрировано. Особая осторожность при нарушении функции печени	Необходимо продолжить исследования, возможен дополнительный положительный эффект при сочетании СД2 и стеатоза печени/неалкогольного стеатогепатита
ВИЧ-ассоциированная липодистрофия	Рандомизированные исследования показали, что метформин снижает кардиометаболические факторы риска	Показание не зарегистрировано	Метформин может вносить свой вклад в коррекцию инсулинорезистентности и сочетанного кардиометаболического риска при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии
Рак	Обсервационные исследования показали противоопухолевое действие метформина	Лечение или профилактика рака, как показание, не зарегистрированы	Необходимо продолжить исследования, возможно дополнительный противоопухолевый эффект может улучшить исходы терапии метформином

ляющих размер клетки. Рапамицин-нечувствительный mTORC2 регулирует функции актинового скелета, определяя форму. Оба комплекса интегрируют различные сигналы для регуляции клеточного роста, главные из которых: ростовые факторы (инсулин/ИФР), энергетический статус, аминокислоты и стресс. Кроме того, mTOR регулирует многие аспекты клеточного метаболизма, в том числе биосинтез аминокислот, гомеостаз глюкозы, а также жировой обмен, играя существенную роль в адипогенезе и накоплении липидов. Таким образом, mTOR-киназа объединяет клеточные сигналы от факторов роста, питания и скорости метаболизма для регуляции синтеза белка и роста клеток.

Использование рапамицина, ингибитора mTOR и его производных при лечении некоторых онкологических заболеваний показало положительный эффект. В ходе проведения исследования среди больных раком предстательной железы были получены данные о наличии сильного антипролиферативного эффекта метформина. В данном случае воздействие препарата было связано в большей степени с замораживанием клеточного цикла на фазе G0/G1 и подавлением уровня циклина D1, то есть с угнетением клеточной пролиферации.

Активность фермента АМФК регулирует важный с биохимической точки зрения белок LKB1, известный как супрессор опухолевого роста. Утрата функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака легких и толстого кишечника. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм LKB1/АМФК обеспечивает молекулярную взаимосвязь между СД и раком. Метформин активизирует АМФК и воздействует на LKB1-зависимый туморогенез. Другой антионкогенный эффект метформина предположительно базируется на найденных в исследовании CD8+ Т-лимфоцитов, которые были лишены фактора б, ассоциированного

с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6) и не способны генерировать Т-клетки памяти. Эта недостаточность была связана с дефектом окисления жирных кислот. Метформин восстанавливал как метаболический дефект, так и генерацию Т-клеток памяти.

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей иного использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неалкогольная жировая болезнь печени – это распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя. НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД2, ожирения. НАЖБП может в литературе обозначаться разными названиями: неалкогольная болезнь Лаэннека, гепатит «жирной печени», диабетический гепатит, алкоголь-подобное заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит.

Стеатогепатит представляет собой стадию в развитии неалкогольной жировой болезни печени.

Диагноз «НАЖБП» ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, необъяснимого существования постоянной гепатомегалии, которая подтверждается при радиологическом исследовании при условии исключения всех других причин, приводящих к гепатомегалии (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, ядовитые грибы, органические растворители и др.).

Единственным достоверным диагностическим критерием является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Диагноз может быть подтвержден следующими лабораторными данными: повышение уровня Аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня Аланинаминотрансферазы (АЛТ), по-

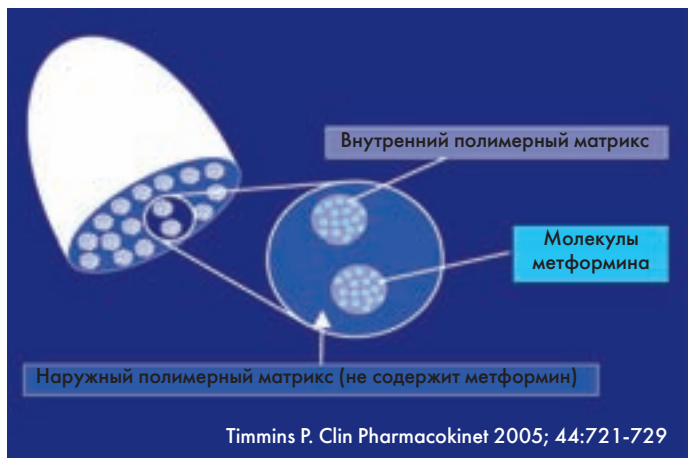


Рис. 10. Метформин медленного высвобождения, назначаемый один раз в сутки. Диффузионная система GelShield

вышение ферментов более чем в 4 раза. АЛТ>АСТ; щелочная фосфатаза повышается более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Течение НАЖБП может быть доброкачественным и злокачественным. Во втором случае отмечается исход в цирроз и печеночную недостаточность или в гепатоцеллюлярную карциному.

Установлено, что ткани-мишени для препаратов, уменьшающих резистентность периферических тканей к инсулину, различны. Так, тиазолидинионы (TZD) действуют в основном

на уровне мышечной и жировой ткани, а метформин в большей степени на уровне печени (рис. 9).

Поэтому для лечения НАЖБП в первую очередь целесообразно использовать метформин. Результаты использования метформина в ряде завершенных исследований у больных без СД представлены в таблице 4.

В заключение необходимо подвести итог той огромной работе, которая уже выполнена, и представить перспективы, которые для метформина могут быть определены сегодня (табл. 5).

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма метформина – Глюкофаж® Лонг (рис. 10).

Данная форма препарата пролонгированного действия предназначена для преодоления таких побочных действий, как расстройства функции желудочно-кишечного тракта, упрощения схемы приема препарата для лиц пожилого возраста, для повышения комплаентности и сохранения эффективности проводимого лечения. Данный препарат уже с успехом применяется в Европейских странах и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран. Препарат прошел испытания в международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и безопасность.

В заключение необходимо подчеркнуть, что метформин является одним из старейших препаратов, и многие его свойства достаточно хорошо изучены, однако данный препарат по праву занимает сегодня лидирующую позицию в лечении СД2. Клинические исследования продолжаются, и, возможно, будут открыты многие новые полезные его свойства.

Литература

1. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 1.
2. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 37.
3. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 77–88.
4. Muller S., Denet S., Candiloros H. Action of metformin on erythrocyte membrane fluidity in vitro and in vivo // European Journal of Pharmacology. – 1997. – 337. – P. 103–110.
5. Jonson A.B., Webster J.M., SUM C.F. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients // Metabolism. – 1993. – 42. – P. 1217–1222.
6. Tiikkainen M., Hakkinen A.M., Korshennikova E., Nyman T. Effect of Rosiglitazone and Metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes // Diabetes 2004. – 53. – P. 2169–2176.
7. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base to day // Diabetes and Metabolism. – 2003. – 29. – 6S36–6S43.
8. Bailey C.J., Howlett H.C.S. Defining patient populations not indicated for metformin. // Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook / Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. – 2007. – P. 193–198.
9. Emsley-Smith A.M., Boyle D.I., Evance J.M., Sullivan F., Morris A.D. Contraindication to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines // Diabetic Medicine. – 2003. – 18. – P. 483–488.
10. Stacpoole P.W., Wright E.C., Baumgarten T.G. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adult. DCA-Lactic Acidosis Study Group // The Am. Journal of Medicine. – 1992. – 97. – P. 47–54.
11. Eurich D.T., Majumdar S.R., Mc Alister F.A., Tsuyuki R.T., Johanson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // Diabetes care. – 2005. – 28. – P. 2345–2351.
12. Mc Donald A., Eurich D.T., Mayumidar S.R. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database // Diabetes Care. – 2010. – 33. – P. 1210–1219.
13. Bowker S.L., Veugelers P., Majumdar S.R., Jonson J.A. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonilureas or Insulin // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P. 254–258.
14. Currie C.J., Pool C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // Diabetology. DOI: 10.1007/s00125-009-1440-6.
15. Landman G.W.G., Kleefstra N., Van Haleren K.J.J. Metformin associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2010. – 33. – P. 322–326.
16. Бернштейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные. НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург // Сборник тезисов VIII Российского онкологического конгресса. – М., 2004. – С. 106–108.

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: dr_smr@mail.ru

МЕТФОРМИН И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ

© К.О. Кузнецов^{1*}, Э.Р. Сафина², Д.В. Гаймакова², Я.С. Фролова³, И.Ю. Оганесян³, А.Г. Садертдинова², К.А. Назмиева², А.Х. Исламгулов², А.Р. Каримова², А.М. Галимова², Э.В. Ризванова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Метформин является противодиабетическим препаратом первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2); его молекулярной мишенью является АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК), которая участвует во многих метаболических процессах. Метформин не только снижает уровень глюкозы в крови и улучшает чувствительность к инсулину, но также ингибирует липолиз и снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2. В последние годы доказано, что метформин замедляет процесс старения, стимулирует рост волос, устраняет когнитивные нарушения, а также обладает противоопухолевым эффектом. Большинство фундаментальных исследований показало, что метформин ингибирует рост опухолевых клеток и способствует клеточному апоптозу, в то время как клинические исследования показывают противоречивые результаты. Такое несоответствие можно объяснить разницей в концентрации метформина между фундаментальными и клиническими исследованиями. Максимальная суточная доза метформина для пациентов с СД2 составляет 2500 мг/сут, а доза, использованная в фундаментальных исследованиях, была намного выше. Метформин непосредственно активирует сигнальный путь АМФК, ингибирует выработку активных форм кислорода, индуцирует активацию mTORC1, ингибирует циклин D1, что приводит к снижению риска возникновения и развития злокачественных новообразований. Кроме того, метформин косвенно ингибирует рост опухоли, пролиферацию, инвазию и метастазирование путем снижения концентрации глюкозы в крови, улучшения чувствительности тканей к инсулину, а также путем уменьшения воспаления и влияния на микроокружение опухоли. Гликолиз играет важную роль в энергетическом обмене опухолей, а метформин способен оказывать на него ингибирующее влияние. В настоящее время исследования механизма противоопухолевых эффектов метформина становятся все более обширными и углубленными, однако по-прежнему остаются некоторые противоречия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; метформин; злокачественные новообразования; рак; механизм действия.

METFORMIN AND MALIGNANT NEOPLASMS: A POSSIBLE MECHANISM OF ANTITUMOR ACTION AND PROSPECTS FOR USE IN PRACTICE

© Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Elvira R. Safina², Dilbar V. Gaimakova², Yana S. Frolova³, Irina Yu. Oganessian³, Aliya G. Sadertdinova², Kseniya A. Nazmieva², Almaz H. Islamgulov², Azaliya R. Karimova², Adeliya M. Galimova², Elina V. Rizvanova²

¹N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²Bashkir state medical university, Ufa, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Metformin is a first-line antidiabetic drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2); its molecular target is AMP-activated protein kinase (AMPK), which is involved in many metabolic processes. Metformin not only reduces blood glucose levels and improves insulin sensitivity, but also inhibits lipolysis and reduces cardiovascular risk in patients with DM2. In recent years, it has been proven that metformin slows down the aging process, stimulates hair growth, eliminates cognitive impairment, and also has an antitumor effect. Most basic studies have shown that metformin inhibits the growth of tumor cells and promotes cellular apoptosis, while clinical studies show contradictory results. This discrepancy can be explained by the difference in the concentration of metformin between basic and clinical studies. The maximum daily dose of metformin for patients with DM2 is 2500 mg / day, and the dose used in basic research was much higher. Metformin directly activates the AMPK signaling pathway, inhibits the production of reactive oxygen species, induces the activation of mTORC1, inhibits cyclin D1, which leads to a reduction in the risk of the occurrence and development of malignant neoplasms. In addition, metformin indirectly inhibits tumor growth, proliferation, invasion and metastasis by reducing the concentration of glucose in the blood, insulin resistance, as well as by reducing inflammation and affecting the tumor microenvironment. Glycolysis plays an important role in the energy metabolism of tumors, and metformin is able to have an inhibitory effect on it. Currently, studies of the mechanism of antitumor effects of metformin are becoming more extensive and in-depth, but there are still some contradictions.

KEYWORDS: diabetes mellitus; metformin; malignant neoplasms; cancer; mechanism of action.

ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. неинфекционные заболевания, включая злокачественные новообразования, являются основными причинами смерти во всем мире [1]. Согласно последним глобальным статистическим данным о раке, в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 19,29 млн новых случаев рака и 9,96 млн смертей, связанных с раком. Рак молочной железы и рак легких являются наиболее распространенными видами рака во всем мире, за которыми следуют колоректальный рак (10,0%), рак предстательной железы (7,3%) и рак желудка (5,6%). Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний, за которым следуют колоректальный рак (9,4%), рак печени (8,3%), желудка (7,7%) и молочной железы (6,9%) [2].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой метаболическое заболевание, характеризующееся снижением чувствительности тканей к инсулину и его секреции, что приводит к гипергликемии. Распространенность СД2 ежегодно растет, он находится на 6-м месте среди причин смерти во всем мире [3]. Эпидемиологические исследования показали, что пациенты с СД2 имеют повышенный риск развития рака печени, поджелудочной железы, почек, молочной железы и других злокачественных новообразований [4]. Повышенная экспрессия инсулиноподобного фактора роста (ИФР), развивающаяся на фоне гипергликемии и инсулинорезистентности, стимулирует развитие злокачественных опухолей. Пролиферативные процессы во внутренних органах также увеличивают риск развития рака [5]. В глобальном плане СД2 связан с повышенным риском развития онкологических заболеваний, что вызывает интерес к определению эпидемиологических и биологических связей между СД2 и злокачественными опухолями [3].

Метформин — препарат, препятствующий повышению гликемии, который является безопасным, эффективным и недорогим. Нарастающее количество исследований показывает, что метформин может улучшать липидный обмен, способствовать снижению массы тела, снижать частоту сердечно-сосудистых заболеваний, замедлять снижение когнитивных функций, а также снижать риск развития деменции [6–8]. Кроме того, фундаментальные и клинические исследования показали, что метформин обладает противоопухолевым действием и повышает чувствительность к химиотерапии [9]. Однако текущие исследования показали, что влияние метформина на различные опухоли является спорным, а механизм его противоопухолевого действия не совсем ясен. В настоящем обзоре рассмотрены и проанализированы влияние метформина на различные злокачественные новообразования, а также возможный механизм такого влияния.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ), по оценкам, был наиболее распространенным видом рака в 2020 г., число новых случаев составило 2,26 млн (11,7%) [2]. Хорошо известно, что СД является ключевым фактором риска

развития РМЖ за счет изменения метаболизма эстрогенов и функции рецепторов, тем самым увеличивая риск развития и прогрессирования опухоли [10]. Пролиферация и распространение РМЖ тесно связаны с клеточным метаболизмом глюкозы, учитывая, что глюкоза является важным клеточным метаболическим субстратом и передача сигналов инсулина оказывает митогенное действие [11]. Исследования показали, что у женщин с СД, принимающих метформин, наблюдалась более низкая заболеваемость РМЖ [12], чем у женщин, которые использовали другие противодиабетические препараты. В дальнейшем растущее число клинических и фундаментальных исследований показало, что метформин снижает заболеваемость, метастазирование и частоту рецидивов РМЖ у женщин [13, 14]. L. Chen и соавт. провели ретроспективное когортное исследование, которое включало 14 766 женщин с недавно диагностированным РМЖ I и II стадии, 791 из них имели метастазы в других органах, 627 испытали рецидив заболевания, а 237 умерли от рака молочной железы. Результаты показали, что использование метформина (n=2558) снижает риск метастазирования, рецидива и смерти от РМЖ на 28, 31 и 49% соответственно [15]. J.C. Wang и соавт. создали мышиную модель метастатического РМЖ и проводили оценку скорости метастазирования в легкие и чувствительности к химиотерапии у мышей, получавших метформин, и в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что метформин снижает скорость легочного метастазирования первичных опухолей и повышает чувствительность к химиотерапии, это может быть обусловлено сосудистыми эффектами метформина [16]. На сегодняшний день большинство исследований метформина при РМЖ было сосредоточено на пациентах с СД [17, 18], однако рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы, проведенное в 2012 г. при участии пациентов с РМЖ без СД, пришло к другим выводам относительно действия метформина. В исследовании включались пациентки с РМЖ I–IIa стадии без СД; все они готовились к плановому хирургическому вмешательству и получали либо метформин, либо плацебо в течение 4 нед до операции [19]. Результаты показали, что метформин до операции не оказывал существенного влияния на общую пролиферацию РМЖ, но при этом оказывал ингибирующее влияние на пролиферацию у женщин с повышенным индексом инсулинорезистентности (НОМА), в то время как противоположная тенденция наблюдалась у женщин с нормальной чувствительностью к инсулину [19]. В этом исследовании метформин использовался до операции в течение относительно короткого периода времени, а на прогрессирование РМЖ влияли такие факторы, как эмоциональное состояние и гормональный статус. Для подтверждения этой точки зрения необходимы дальнейшие исследования.

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) является подтипом с самой низкой пятилетней выживаемостью. ТНРМЖ высокоинвазивен и легко метастазирует, а терапевтический эффект против него незначительный [20]. В 2013 г. R. Wahdan-Alaswad и соавт. продемонстрировали, что метформин способствует апоптозу и некрозу клеток РМЖ, особенно клеток ТНРМЖ, за счет снижения экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), однако этот эффект ингибировался

при повышении концентрации глюкозы [21]. В дальнейшем авторы стремились исследовать механизм метформин-индуцированного ингибирования ТНРМЖ и доказали, что метформин индуцировал гибель клеток ТНРМЖ и блокировал деление стволовых клеток посредством активации микроРНК-193b, которая подавляет синтез жирных кислот [22]. R. Wahdan-Alaswad и соавт. также изучали влияние метформина на мезенхимальный стволовой ТНРМЖ с низкой экспрессией клаудина (MSL/CL). Авторы обнаружили, что метформин ингибирует возникновение РМЖ MSL/CL путем подавления сигнальной функции трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) через ингибирование Smad2 и Smad3 в клеточных линиях MSL/CL, а также ослабляет индуцированный ТФР- β эпителиально-мезенхимальный переход за счет ингибирования Snail-белков в клеточных линиях MSL/CL, тем самым снижая миграцию и инвазию опухоли [23]. Два года спустя авторы подтвердили, что ингибирование пролиферации ТНРМЖ метформином может быть связано с ингибированием пути синтеза холестерина [24]. Кроме того, В. Liu и соавт. изучали влияние метформина на устойчивые к трастузумабу клетки РМЖ. Результаты показали, что метформин ингибировал пролиферацию устойчивых к трастузумабу клеток РМЖ путем инактивации erbB3 и ИФР-1, а также инактивируя Src-киназу и/или путь PI-3K/Akt [25]. Однако другие исследователи придерживаются иной точки зрения. В 2019 г. Н. Chen и соавт. провели ретроспективное многоцентровое исследование, направленное на изучение влияния противодиабетических препаратов на риск развития различных подтипов РМЖ [26]. В исследование были включены 1992 пациентки с ER+/HER2-, 324 с ER+/HER2+, 1446 пациенток с ТНРМЖ и 578 с HER2+. По результатам исследования было выявлено, что женщины с СД2 имели более высокий риск развития ТНРМЖ (на 38% выше, чем в общей популяции), а также длительность приема метформина имела положительную корреляцию с риском возникновения ТНРМЖ [26]. Тем не менее в этом исследовании в основном оценивался риск развития различных типов РМЖ у пациенток с СД, и влияние метформина на этот риск было низким. Нет убедительных доказательств того, что метформин связан с повышенным риском ТНРМЖ.

В рамках рандомизированного клинического исследования Т.У. Semiglazova и соавт. показали, что добавление метформина (в дозе 850 мг 2 раза в день) к неоадьювантной гормонотерапии торемифеном на протяжении 4 мес значительно подавляло пролиферативную активность опухоли — суррогатного маркера улучшения выживаемости у больных гормоночувствительным РМЖ без СД в анамнезе. Снижение маркера Ki-67 наблюдалось в 4,2 раза чаще в группе комбинированной терапии метформином и торемифеном по сравнению с только гормонотерапией торемифеном (95% ДИ 1,04–17,1; $p=0,043$). Также была выявлена значимая корреляция между динамикой снижения индекса Ki-67 в опухоли и индексом массы тела выше нормы ($p=0,015$) [27].

В настоящее время многие исследования показали, что метформин может снижать риск развития РМЖ у пациенток с СД. Согласно результатам ряда работ когортного и «случай-контроль» типа, применение метформина на фоне комплексного лечения больных РМЖ приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости

сти [28]. Тем не менее имеется мало исследований влияния метформина на пациенток с РМЖ без СД и пациенток с различными типами РМЖ, а также имеются некоторые противоречия; таким образом, необходимы дальнейшие клинические исследования.

В настоящее время в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводятся 2 рандомизированных проспективных исследования, где оценивается эффективность неоадьювантной химиотерапии или гормонотерапии у больных с местно-распространенным РМЖ [28]. Целью исследований является проверка гипотезы о влиянии метформина на эффективность неоадьювантной химиотерапии и гормонотерапии у пациенток РМЖ.

Рак легких

Рак легких (РЛ) находится на 1-м месте в структуре смертности от онкологических заболеваний во всем мире [2]. Частота рецидивов выше у пациентов с СД, а ответ на терапию хуже, чем у пациентов с РЛ без СД [29]. Метформин исследовался в течение многих лет в качестве средства для адьювантного лечения рака легких. Предыдущие исследования показали, что метформин улучшает выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) [29]. S. Zeng и соавт. провели метаанализ, в котором проанализировали 10 клинических исследований и 4397 пациентов. Результаты показали, что терапия метформином значительно улучшала выживаемость пациентов с РЛ. Авторы определили общую выживаемость (ОВ) как 0,78 для пациентов с НМРЛ и 0,51 для пациентов с МРЛ на фоне проводимой терапии [30]. S. Brancher и соавт. проанализировали связь между использованием метформина до и после постановки диагноза РЛ и общей выживаемостью, а также со специфической выживаемостью при РЛ [31]. Результаты показали, что использование метформина до постановки диагноза было связано с увеличением специфической выживаемости у пациентов как с плоскоклеточным РЛ, так и с регионарной плоскоклеточной карциномой. У всех пациентов с РЛ использование метформина после постановки диагноза также приводило к увеличению специфической выживаемости. Аналогичные результаты были получены для ОВ [31]. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном Н. Skinner и соавт., было показано, что добавление метформина к химиолучевой терапии хорошо переносилось, но не улучшало выживаемость среди пациентов с неоперабельной стадией III НМРЛ [32]. Как клинические, так и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что метформин снижает заболеваемость РЛ. Исследования *in vitro* показали, что метформин ингибирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток путем активации PP2A, а он, в свою очередь, ингибирует активацию опухолеобразующих белков Wx, Muc и Act через каталитическое дефосфорилирование [33]. Клинические и фундаментальные исследования показали, что метформин оказывает протективное действие при РЛ, что открывает возможности для разработки нового метода лечения.

На сегодняшний день протективное действие метформина при РЛ является наиболее доказанным, т.к. многие исследования учитывали различные типы, стадии и лекарственную устойчивость РЛ. Несколько лет назад

ряд больниц по всему миру начал применять метформин у пациентов с РЛ, что показало определенную эффективность. Поэтому после исключения противопоказаний метформин, как ожидается, будет регулярно использоваться в качестве вспомогательной терапии у пациентов с РЛ.

Колоректальный рак

Уровень заболеваемости колоректальным раком занимает 3-е (более 1,93 млн новых случаев), а по смертности — 2-е место среди всех злокачественных новообразований (935 тыс. смертей) [2].

Появляется все больше доказательств того, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития колоректального рака и смерти, связанной с ним [34]. Метформин может уменьшать размер опухоли и ингибировать его пролиферацию. Когортное исследование с участием 47 351 пациента с СД продемонстрировало отрицательную корреляцию между длительностью применения метформина и риском развития колоректального рака, особенно у мужчин [35]. Т. Higurashi и соавт. провели однолетнее клиническое исследование с целью оценки безопасности и эффективности метформина при спорадическом колоректальном раке у пациентов с высоким риском рецидива. Результаты показали, что низкие дозы метформина снижают частоту и количество метастатических аденом или полипов после полипэктомии и метформин играет потенциальную роль в химиопрофилактике колоректального рака [36]. Недавно было высказано предположение, что метформин может быть полезен для усиления терапевтического эффекта лучевой терапии у пациентов с раком прямой кишки [37]. Кроме того, исследователи также культивировали три различные линии опухолевых клеток (SW480, HT29, HCT116) с метформином на фоне подачи излучения. Авторы отметили, что метформин усиливает реакцию опухолей на излучение *in vivo* и *in vitro* [37]. Это исследование проводилось на клеточных и мышиных моделях, поэтому для проверки данного явления необходимы дальнейшие клинические наблюдательные исследования. У пациентов с метастатическим колоректальным раком ОВ по-прежнему остается на низком уровне, особенно при наличии мутации гена *KRAS*, несмотря на проведение химиотерапии иринотеканом или оксалиплатином в сочетании с ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Аномальная передача сигналов *KRAS* играет решающую роль в пролиферации опухолевых клеток и обычно связана с неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к терапии ингибиторами EGFR. Недавно китайские исследователи указали, что по сравнению с другими противодиабетическими препаратами в сочетании со стандартным лечением метформин избирательно ингибирует рост метастатического колоректального рака с мутацией в гене *KRAS* у пациентов с СД. Среднее время выживаемости в этой группе пациентов было продлено на 37,8 месяца. Это исследование определяет возможность использования метформина для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутациями в гене *KRAS* [38].

На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных изучению влияния метформина на колоректальный рак, начиная от предра-

ковых поражений до прогрессирующего колоректального рака, и большинство из них подтверждает протективное действие метформина, однако некоторые авторы имеют противоположную точку зрения.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) находился на 2-м месте по заболеваемости у мужчин среди онкологических заболеваний в 2020 г., было выявлено 1,4 млн новых случаев и 375 тыс. смертей во всем мире [2]. Влияние метформина на риск возникновения РПЖ остается спорным. Метаанализ показал, что более низкая заболеваемость РПЖ у пациентов с СД2 может быть связана со снижением уровня тестостерона при отсутствии должного гликемического контроля [39]. Лечение СД2 метформином может обратить вспять условия, которые снижают уровень андрогенов, в результате чего рост, развитие и пролиферация опухоли могут усиливаться. Недавнее ретроспективное исследование также показало, что терапия метформином повышает риск развития РПЖ [40]. Тем не менее другие исследования показали, что метформин снижает риск развития РПЖ. В 2013 г. D. Margel и соавт. сравнили пациентов с недавно диагностированным СД в возрасте 66 лет и старше (в промежутке с января 1997 г. по 31 марта 2008 г.) с пациентами, у которых были диагностированы СД и РПЖ. Результаты показали, что терапия метформином снижает смертность как от СД, так и от РПЖ [41]. Применение метформина также снижало риск развития РПЖ у мужчин с СД2 в Тайване по результатам ретроспективного когортного исследования [42].

Андрогенный рецептор (АР) является значимым пусковым фактором в развитии РПЖ; андрогенная депривационная терапия (АДТ) — основной метод лечения прогрессирующего РПЖ, а снижение экспрессии АР считается профилактической стратегией для предупреждения рецидивов РПЖ [43]. Метформин способен снижать экспрессию АР путем усиления активности комплекса трансляционных регуляторов Midline-1 (MID1) и тем самым повышать эффективность АДТ. Кроме того, метформин может ингибировать сигнальные пути АР, снижая уровни мРНК АР [44]. Эти исследования подтверждают потенциальные эффекты метформина в сочетании с АДТ.

В настоящее время эффект метформина на РПЖ все еще неясен и может быть связан с его патогенезом. Поэтому не рекомендуется применять метформин у пациентов с РПЖ без СД, в то время как метформин может регулярно использоваться у пациентов с СД2 и РПЖ после исключения противопоказаний.

Рак желудка

Рак желудка (РЖ), по оценкам, находится на 5-м месте по распространенности и на 4-м месте по смертности среди онкологических заболеваний [2]. Эпидемиологические исследования о взаимосвязи между СД и риском развития РЖ неубедительны, а их результаты противоречивы [45]. Тем не менее исследования показали, что риск развития РЖ у пациентов с СД2, получавших метформин, ниже, чем у пациентов, не принимающих его [43]. С.Н. Tseng показал, что метформин значительно снижает риск развития РЖ, особенно если срок его применения составляет более 2 лет [46]. J. Kim и соавт. провели

ретроспективное исследование, целью которого явилось выявление корреляционных связей между использованием метформина и риском развития РЖ у пациентов с СД. Пациенты в возрасте 40–80 лет были разделены на три группы: больные СД, применяющие метформин; больные СД, не применяющие метформин; пациенты, не страдающие СД. Среднее время наблюдения составило 12,7 года. Результаты показали, что заболеваемость РЖ была выше у пациентов, которые не принимали метформин, а самый низкий показатель заболеваемости был отмечен у пациентов без СД, которые принимали метформин. Наконец, авторы отметили, что пациенты с СД, которые использовали метформин, имели более низкий риск развития РЖ [47]. Клинические исследования отражают тот факт, что метформин снижает риск развития РЖ, однако отсутствует информация, оказывает ли метформин прямое противоопухолевое действие. Поэтому создается необходимость в изучении прямого влияния метформина на РЖ, а также его молекулярного механизма. Некоторые исследования показали, что метформин ингибирует пролиферацию и метастазирование клеток РЖ, а также способствует их апоптозу. G. Nan и соавт. использовали метформин для лечения клеточных линий РЖ с разной дифференцировкой (MKN-28, SGC-7901, BGC-823 и незлокачественная линия GES-1). Результаты показали, что лечение метформином избирательно индуцировало апоптоз в низкодифференцированных клетках [48].

Как у пациентов с СД, так и без него метформин показал протективное действие при РЖ, что свидетельствует о наличии других механизмов действия, помимо препятствия повышению гликемии. При неэффективности стандартной терапии РЖ можно рассмотреть вопрос о включении метформина в качестве адъювантной терапии.

Рак печени

Рак печени (РП) находится на 6-м месте по распространенности и на 3-м месте по смертности среди онкологических заболеваний [2]. СД на сегодняшний день считается независимым фактором риска развития РП и, как было показано, увеличивает риск развития РП даже у пациентов, не инфицированных вирусом гепатитов В и С [49]. Проспективное когортное исследование, проведенное M.S. Lee и соавт. в Тайване, показало, что метформин снижает риск первичного рака печени по сравнению с пациентами, принимающими другую противодиабетическую терапию [50]. Также было доказано, что метформин в сочетании с лучевой терапией увеличивает ОВ пациентов с первичным РП [51]. Все предыдущие исследования показали значительное снижение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с СД2, получавших метформин. Однако метформин практически не влияет на профилактику гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов без СД. R.C. Shankaraiyah и соавт. использовали тетрахлорметан (CCl_4) на трансгенных мышях с чрезмерной экспрессией микроРНК-221 с целью создания модели РП на фоне цирроза [52]. Мышам вводили метформин в дозе 250 мг/кг/сут (что эквивалентно стандартной дозе 1500 мг у пациентов с СД). Результаты показали, что метформин улучшал функцию печени мышей, ингибировал активацию печеночных звездчатых клеток, уменьшал выраженность фиброза печени,

снижал накопление липидов в гепатоцитах, задерживал прогрессирование цирроза и предотвращал развитие CCl_4 -индуцированного первичного рака печени у трансгенных мышей. Данное исследование обосновывает применение метформина у пациентов с циррозом печени, независимо от наличия СД [52].

На сегодняшний день существует мало противоречий относительно протективного эффекта метформина при РП, однако большинство клинических исследований было проведено на пациентах с СД и лишь небольшое количество — у пациентов без СД. Поэтому рутинное применение метформина у пациентов с РП без СД не рекомендуется, необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Помимо распространенных злокачественных новообразований, метформин оказывает протективное действие на другие опухоли, такие как рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак желчевыводящих путей, рак почек и рак яичников [53].

C. Coyle и соавт. провели метаанализ, который включал 7670 статей, из них авторы выявили 27 подходящих исследований, включающих 24 178 участников. У пациентов с колоректальным раком на ранней стадии применение метформина было связано со значительным преимуществом во всех исходах. Для мужчин с ранней стадией РПЖ метформин также показывал улучшение терапевтического эффекта, однако между исследованиями наблюдалась значительная неоднородность. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов с РПЖ, получавших радикальную лучевую терапию, метформин оказывает более значимый положительный эффект. При РМЖ и уротелиальном раке не было выявлено существенных преимуществ. Отсутствовали достаточные данные для проведения анализа влияния дозы и продолжительности применения метформина [54].

В.Н. Анисимов и соавт. оценивали результаты доклинических испытаний антиканцерогенных и противоопухолевых свойств бигуанидов. В экспериментах было использовано более 20 экспериментальных моделей канцерогенеза, включая модели спонтанного, химического, вирусного, радиационного, а также вызванного особенностями диеты и генетическими модификациями канцерогенеза. Антиканцерогенный эффект бигуанидов был изучен в отношении 17 органов-мишеней у животных 3 видов, включая 25 линий и разводов мышей, 4 линии крыс и 1 разводу хомячков при их введении разными способами и в разных дозах. В большинстве случаев (86%) бигуаниды оказывали угнетающее влияние на канцерогенез. В 14% случаев тормозящий эффект препаратов не был выявлен. Важно подчеркнуть, что ни в одном из исследований не наблюдалось стимуляции канцерогенеза антидиабетическими бигуанидами [55].

Таким образом, большинство клинических исследований подтвердило тот факт, что метформин может ингибировать возникновение и развитие опухолей. Тем не менее S.P. Srivastava и соавт. считают, что предположения о противоопухолевой активности метформина преувеличены [56]. Т.К. Oh и соавт. провели общенациональное выборочное когортное исследование с целью анализа взаимосвязи между использованием метформина и раком у пациентов с СД [57]. Авторы обнаружили отсутствие связи между лечением метформином и риском

развития рака среди пациентов с СД, даже в группах с высокой суточной дозой (>1 г/сут) [57]. Тем не менее в этом исследовании могут быть некоторые неточности, обусловленные временными сдвигами. Поэтому для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие перспективные крупные популяционные когортные исследования.

ВОЗМОЖНЫЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ МЕХАНИЗМ МЕТФОРМИНА

Как упоминалось выше, большинство исследований показывает, что метформин обладает противоопухолевым действием, однако механизм такого действия не был полностью выяснен. Считается, что метформин имеет прямые и косвенные противоопухолевые механизмы. Косвенные механизмы включают улучшение метаболизма глюкозы и липидов, ингибирование опухоли-ассоциированного воспаления и влияние на микроокружение опухоли. Прямое противоопухолевое действие обусловлено активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и р53, а также ингибированием mTORC и ROS-JNK/c-Jun

Улучшение метаболизма глюкозы и липидов

Гипергликемия может прямо или косвенно способствовать пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток. В частности, высокий уровень глюкозы может усиливать передачу сигналов Wnt/ β -катенина в раковых клетках, тем самым способствуя их пролиферации и росту [58]. Пациенты с СД2 также имеют высокий уровень инсулина и ИФР-1. Инсулин является основным регулятором клеточного метаболизма, а также фактором роста. Инсулин и ИФР-1 могут способствовать возникновению опухолей, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток [59]. Метформин может снижать уровень глюкозы в крови, улучшать резистентность к инсулину, а также снижать уровень ИФР-1 путем ингибирования разложения гликогена и глюконеогенеза печени, способствуя утилизации глюкозы в периферических тканях, увеличивая количество и сродство инсулиновых рецепторов, а также улучшая активность тирозинкиназы в мышечной и жировой тканях, что снижает риска возникновения и прогрессирования опухолей [60].

Принято считать, что нарушение липидного обмена связано с развитием неалкогольной жировой дистрофии печени, атеросклероза, ожирения и СД. В последние годы все большее число исследований показывает, что дислипидемия имеет связь с возникновением и развитием опухолей. Нарушенный липидный обмен может быть фактором риска возникновения таких заболеваний, как РМЖ, РП, РЛ и РЖ. Например, 27-гидроксихолестерин, метаболит холестерина с эстрогенной функцией, может связываться с эстрогенными рецепторами клеток РМЖ и способствовать их росту [61]. При повышении уровня липидов в крови увеличивается секреция лептина, а выработка адипонектина снижается. Лептин ингибирует апоптоз клеток РМЖ и непосредственно стимулирует экспрессию фактора роста эндотелиальных клеток сосудов, тем самым способствуя пролиферации опухолевых клеток и ангиогенезу [61]. Метформин способен избирательно повышать поглощение триглицеридов липо-

протеинами очень низкой плотности, а также окисление жирных кислот в бурой жировой ткани, тем самым нормализуя липидный обмен [53]. Метформин также активизирует АМФК и ингибирует α -дикарбонил-опосредованную модификацию аполипопротеинов, устраняя дисфункцию липопротеинов высокой плотности и снижая модификацию липопротеинов низкой плотности, что приводит к улучшению транспорта холестерина и снижению накопления липидов в тканях, результатом чего является уменьшение риска возникновения и развития опухолей [53]. Кроме того, метформин ограничивает потребление калорий, что снижает поглощение липидов раковыми клетками из плазмы и тканевой жидкости.

Ингибирование опухоли-ассоциированного воспаления

Хроническое воспаление связано с различными этапами развития опухолевого процесса, включая трансформацию клеток, пролиферацию, инвазию, ангиогенез и метастазирование [62].

Опухоль-ассоциированные макрофаги и активированный транскрипционный фактор NF- κ B (ядерный фактор каппа В) стимулируют рост и пролиферацию опухолевых клеток, а также способствуют инвазии и метастазированию [53]. Метформин ингибирует воспаление, связанное с опухолевым процессом. Влияние метформина на опухоль-ассоциированное воспаление изучалось на модели мышей с трансгенным РПЖ. Результаты показали, что метформин останавливал инфильтрацию опухоли-ассоциированных макрофагов, ингибируя путь COX2/PGE2, тем самым прекращая прогрессирование РПЖ [53]. Обсервационное исследование показало, что лечение метформином в течение 12 нед может снижать концентрацию рецепторов 2-го типа фактора некроза опухоли (ФНО-Р2) в сыворотке крови пациентов с РМЖ и раком прямой кишки, в свою очередь, ФНО- α способствует росту опухолей путем активации фактора NF- κ B через ФНО-Р2 [64]. Кроме того, метформин блокирует активность непосредственно NF- κ B, что приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов [57]. Метформин избирательно снижает экспрессию рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6) на транскрипционном уровне через АМФК, мишень рапамицина (TOR — target of rapamycin) и микроРНК-34а, ингибирует ИЛ-6-зависимую активацию белка STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), блокирует сигнальный путь STAT, снижает экспрессию Vcl-2 и циклина D1, а также повышает активность белка P21, тем самым ингибируя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток множественной миеломы [65].

Влияние на микроокружение опухоли

Рак представляет собой сложную систему, в которой опухолевые клетки сосуществуют и взаимодействуют с различными типами незлокачественных клеток. Поэтому противоопухолевые препараты воздействуют не только на раковые клетки, но и на клетки микроокружения опухоли. В последние годы все большее число исследований показывает, что микроокружение опухоли оказывает значительное влияние на опухолевые клетки и метаболизм опухоли [53]. Имеются данные, что метформин ингибирует рост, пролиферацию и метастазирование

опухолей, воздействуя на опухоль-ассоциированное микроокружение, включая метаболическое состояние опухоли, ангиогенез, опухоль-ассоциированные фибробласты и иммунные клетки [66].

Основной особенностью метаболического перепрограммирования опухоли является аномальный окислительно-восстановительный метаболизм. Метформин может ингибировать окислительное фосфорилирование и снижать уровни АТФ в условиях низкой концентрации глюкозы, что может способствовать гибели опухолевых клеток [67]. Нарушение липидного обмена также является важным аспектом метаболического перепрограммирования опухоли. Повышенный обмен жирных кислот в опухолевых клетках индуцируется с целью удовлетворения энергетических потребностей для роста опухоли [68]. Синтаза жирных кислот является метаболическим онкогеном, который поддерживает рост и выживаемость опухолевых клеток; ее повышенная экспрессия наблюдается при многих видах рака [69]. Исследования показали, что метформин обладает способностью ингибировать адипогенез и адипоцитарно-опосредованную пролиферацию, а также метастазирование рака яичников, поэтому его применение рекомендуется для лечения рака яичников на ранних стадиях не только из-за его прямого противоопухолевого действия, но и благодаря его роли в изменении микроокружения опухоли [70].

Также было обнаружено, что метформин может ингибировать ангиогенез. Метформин снижает стабильность индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) в опухолевых клетках, а также экспрессию генов, нацеленных на HIF-1, включая фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), что приводит к замедлению роста опухоли благодаря снижению количества новообразованных сосудов и их плотности [71]. Опухоль-ассоциированные фибробласты способствуют прогрессированию опухоли путем обеспечения опухоли ангиогенными факторами и питательными веществами, а также они принимают участие в инвазии опухолевых клеток [72]. Метформин ингибирует прогрессирование рака, непосредственно предотвращая передачу сигналов NF- κ B от опухоль-ассоциированных фибробластов [73]. Опухоль-ассоциированные макрофаги включают провоспалительные и противоопухолевые макрофаги M1 (отвечают за уничтожение чужеродных агентов) и M2 (ускоряют регенерацию тканей). Исследования показали, что терапия метформином подавляет воспаление, опосредованное макрофагами. Было высказано предположение, что метформин-опосредованное увеличение внутриклеточной концентрации кислорода приводит к снижению выраженности гипоксии в некоторых опухолях, что повышает количество M1-макрофагов [74]. Кроме того, метформин может подавлять NF- κ B, активируя АМФК, что в итоге приводит к преобладанию M1-макрофагов [75]. Раковые клетки способны снижать цитотоксичность лимфоцитов с помощью различных механизмов, наиболее известным из которых является сверхэкспрессия лиганда запрограммированной гибели клеток (PD-L1), что приводит к недостаточности цитотоксических свойств Т-клеток и, соответственно, к иммуносупрессии и повышенной устойчивости раковых клеток [76]. Терапия метформином может непосредственно увеличивать противоопухолевую активность лимфоцитов, снижать экспрессию

PD-L1 на мембране раковых клеток, тем самым снижая их устойчивость [77].

Недавние исследования показали, что АМФК может контролировать дифференцировку стволовых клеток эпителия желудка. Метформин активирует АМФК и Крупел-подобный фактор 4, что снижает пролиферацию стволовых клеток эпителия у мышей, увеличивает количество париетальных клеток желудка путем активации АМФК и пролифератора пероксисомом гамма, тем самым повышая секрецию желудочного сока и косвенно снижая риск развития РЖ [78].

Прямые механизмы

Прямой противоопухолевый эффект метформина связан с активацией АМФК. АМФК — это клеточная протеинкиназа, которая контролирует энергетический баланс клетки [53]. В условиях метаболического стресса, например при гипоксии или дефиците глюкозы, соотношение АМФ/АТФ увеличивается, что приводит к активации АМФК. TOR является основным регулятором роста и пролиферации клеток. АМФК может ингибировать биосинтез и рост клеток путем блокирования сигнального комплекса TORC1 [79]. С-тус является основным регулятором метаболизма раковых клеток и влияет на гликолиз и катаболизм глутамин. Регуляция экспрессии микроРНК лежит в основе противоопухолевого действия метформина. Он активирует цепь АМФК-DICER-микроРНК и оказывает регулирующее воздействие на цепь DICER-микроРНК, что приводит к снижению уровней с-туса, HIF-1 α и IRS2 (insulin receptor substrate 2), в конечном итоге нарушая метаболизм опухолевых клеток и ингибируя развитие опухоли [80].

Фосфорилирование АМФК индуцирует остановку клеточного цикла путем прямого фосфорилирования p53, который имеет много биологических функций, включая регулирование роста клеток, их развития и старения [81]. Метформин способен ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз клеток рака шейки матки, активируя АМФК и другие сигнальные пути, тем самым снижая экспрессию циклина D1 и повышая экспрессию p53 [81].

Метформин также ингибирует развитие и прогрессирование опухолей независимо от сигнального пути АМФК. Метформин индуцирует апоптоз и аутофагию в клетках ESCC (Esophageal squamous cell carcinoma) путем инактивации STAT3 и сдерживания экспрессии Bcl-2 [82], а также индуцирует апоптотические пути в клетках рака надпочечников и поджелудочной железы путем активации каспазы-3 [83]. Кроме того, метформин индуцирует митохондриальный апоптоз в раковых клетках яичников путем повышения уровня белка Bax и расщепленной каспазы-3 [84]. Метформин также ингибирует рост и инвазию клеток гепатоцеллюлярной карциномы через путь PI3K/Akt/mTOR, а также индуцирует апоптоз и аутофагию [85]. Недавние исследования показали, что метформин индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз в клетках остеосаркомы человека через каскад ROS-JNK/c-Jun [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метформин является противодиабетическим препаратом 1-й линии при СД2; его молекулярной мишенью

является АМФК, которая участвует во многих метаболических процессах. Метформин не только способствует снижению уровня глюкозы в крови и улучшает чувствительность к инсулину, но также ингибирует липолиз и снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2. В последние годы было доказано, что метформин замедляет процесс старения, стимулирует рост волос, устраняет когнитивные нарушения, а также обладает противоопухолевым эффектом.

На сегодняшний день большинство клинических исследований доказало, что лечение метформином может снизить риск развития рака и увеличить выживаемость больных раком. Тем не менее преимущества метформина при некоторых видах рака неясны, т.к. иногда он может ускорять прогрессирование заболевания. Из-за своей полярности метформин проникает в клетки через мембранные транспортеры. Органические транспортеры катионов (ОТК) играют важную роль для проникновения метформина в клетки, в свою очередь, опухолевые клетки могут экспрессировать ОТК1. Однако различные виды опухолей могут иметь разные уровни экспрессии ОТК1, снижение экспрессии ОТК1 в опухолевых клетках будет уменьшать поглощение метформина, тем самым влияя на его эффективную концентрацию; этот фактор может объяснить различное влияние метформина на опухоли.

В настоящее время протективный эффект метформина доказан при многих видах опухолей, включая РЛ, РЖ, колоректальный рак и РП, его можно применять в качестве адъювантной терапии. Тем не менее влияние метформина на РМЖ и РПЖ все еще обсуждается, его применение нежелательно у пациентов без СД. Необходимо проведение дополнительных проспективных исследований с целью оценки влияния метформина на различные виды рака. Кроме того, дальнейшее исследование экспрессии ОТК1 в различных опухолевых клетках может способствовать лучшему пониманию противоопухолевого действия метформина.

Большинство фундаментальных исследований показало, что метформин ингибирует рост опухолевых клеток и способствует клеточному апоптозу, в то время как клинические исследования показывают противоречивые результаты. Такое несоответствие можно объяснить разницей в концентрации метформина между фундаментальными

и клиническими исследованиями. Максимальная суточная доза метформина для пациентов с СД2 составляет 2500 мг/сут, а доза, использованная в фундаментальных исследованиях, была намного выше. Метформин непосредственно активирует сигнальный путь АМФК, ингибирует выработку активных форм кислорода, индуцирует активацию mTORC1, ингибирует циклин D1, что приводит к снижению риска возникновения и развития злокачественных новообразований. Кроме того, метформин косвенно ингибирует рост опухоли, пролиферацию, инвазию и метастазирование путем снижения концентрации глюкозы в крови, улучшения чувствительности к инсулину, а также путем уменьшения воспаления и влияния на микроокружение опухоли. Гликолиз играет важную роль в энергетическом обмене опухолей, а метформин способен оказывать на него ингибирующее влияние. В настоящее время исследования механизма противоопухолевых эффектов метформина становятся все более обширными и углубленными, однако по-прежнему остаются некоторые противоречия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Кузнецов К.О. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Сафина Э.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Гаймакова Д.В. — анализ данных, написание статьи; Фролова Я.С. — интерпретация результатов, написание статьи; Оганесян И.Ю. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Садертдинова А.Г. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Назмиева К.А. — анализ данных, редактирование статьи; Исламгулов А.Х. — получение данных, редактирование статьи; Каримова А.Р. — получение данных, редактирование статьи; Галимова А.М. — получение данных, редактирование статьи; Ризванова Э.В. — получение данных, редактирование статьи. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи и одобрили ее финальную версию перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. *Global Health Observatory*. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Abudawood M. Diabetes and cancer: A comprehensive review. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):94. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_242_19
- Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, et al. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes Control*. 2012;23(6):967-981. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9972-3>
- Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab*. 2010;36(3):182-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.04.001>
- Day EA, Ford RJ, Smith BK, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat Metab*. 2019;1(12):1202-1208. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0146-4>
- Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, et al. Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. *Cell Metab*. 2020;32(1):44-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.015>
- Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2691-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0892>
- Chan AT. Metformin for cancer prevention: a reason for optimism. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):407-409. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00006-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00006-1)
- Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;70(1):98-111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.004>
- Col NF, Ochs L, Springmann V, et al. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):639-646. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2170-x>

12. Roshan MH, Shing YK, Pace NP. Metformin as an adjuvant in breast cancer treatment. *SAGE Open Med.* 2019;7(1):205031211986511. doi: <https://doi.org/10.1177/2050312119865114>
13. Rennert G, Rennert HS, Gronich N, et al. Use of metformin and risk of breast and colorectal cancer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165(1):108232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108232>
14. Patterson RE, Marinac CR, Sears DD, et al. The effects of metformin and weight loss on biomarkers associated with breast cancer outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):1239–1247. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy040>
15. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, et al. Diabetes Treatments and Risks of Adverse Breast Cancer Outcomes among Early-Stage Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis. *Cancer Res.* 2017;77(21):6033–6041. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0687>
16. Wang JC, Li GY, Wang B, et al. Metformin inhibits metastatic breast cancer progression and improves chemosensitivity by inducing vessel normalization via PDGF-B downregulation. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):235. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1211-2>
17. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discov.* 2012;2(9):778–790. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0263>
18. Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J, et al. Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(1):215–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1224-1>
19. Bonanni B, Puntoni M, Cazzaniga M, et al. Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2593–2600. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.3769>
20. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
21. Wahdan-Alaswad R, Fan Z, Edgerton SM, et al. Glucose promotes breast cancer aggression and reduces metformin efficacy. *Cell Cycle.* 2013;12(24):3759–3769. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.26641>
22. Wahdan-Alaswad RS, Cochrane DR, Spoelstra NS, et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b. *Horm Cancer.* 2014;5(6):374–389. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-014-0188-8>
23. Wahdan-Alaswad R, Harrell JC, Fan Z, et al. Metformin attenuates transforming growth factor beta (TGF- β) mediated oncogenesis in mesenchymal stem-like/claudin-low triple negative breast cancer. *Cell Cycle.* 2016;15(8):1046–1059. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1152432>
24. Wahdan-Alaswad RS, Salem HS, Edgerton SM, Thor AD. Metformin targets cholesterol biosynthesis pathway, GM1 lipid raft stabilization, EGFR signaling and proliferation in triple. *Negative Breast Cancers.* 2018;9(3):555765. doi: <https://doi.org/10.19080/CTOIJ.2018.09.555765>
25. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle.* 2011;10(17):2959–2966. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.10.17.16359>
26. Chen H, Cook LS, Tang MC, et al. Relationship between Diabetes and Diabetes Medications and Risk of Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(11):1802–1808. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0291>
27. Semiglazova TY, Osipov M, Krivorotko P, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in combination with melatonin and metformin in locally advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:v99–v100. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz241.002>
28. Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., и др. Метформин в лечении рака молочной железы // *Злокачественные опухоли.* — 2017. — Т. 7. — №2. — С. 76–82. [Osipov MA, Semiglazova TU, Krivorotko PV, et al. Metformin in breast cancer treatment. *Malignant tumours.* 2017;7(2):76–82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-76-82>
29. Dhillon SS, Groman A, Meagher A, et al. Metformin and Not Diabetes Influences the Survival of Resected Early Stage NSCLC Patients. *J Cancer Sci Ther.* 2014;6(7):217–222. doi: <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000275>
30. Zeng S, Gan HX, Xu JX, Liu JY. Metformin improves survival in lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2019;152(8):291–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.06.026>
31. Brancher S, Støer NC, Weiderpass E, et al. Metformin use and lung cancer survival: a population-based study in Norway. *Br J Cancer.* 2021;124(5):1018–1025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01186-9>
32. Skinner H, Hu C, Tsakiridis T, et al. Addition of Metformin to Concurrent Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The NRG-LU001 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1324–1332. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2318>
33. Zhou X, Liu S, Lin X, et al. Metformin Inhibit Lung Cancer Cell Growth and Invasion In Vitro as Well as Tumor Formation In Vivo Partially by Activating PP2A. *Med Sci Monit.* 2019;25:836–846. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.912059>
34. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):6026–6031. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.6026>
35. Bradley MC, Ferrara A, Achacoso N, et al. A Cohort Study of Metformin and Colorectal Cancer Risk among Patients with Diabetes Mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(5):525–530. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0424>
36. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):475–483. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00565-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00565-3)
37. Fernandes JM, Jandrey EHF, Koyama FC, et al. Metformin as an Alternative Radiosensitizing Agent to 5-Fluorouracil During Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(7):918–926. doi: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001626>
38. Xie J, Xia L, Xiang W, et al. Metformin selectively inhibits metastatic colorectal cancer with the KRAS mutation by intracellular accumulation through silencing MATE1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(23):13012–13022. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1918845117>
39. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2056–2062. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0410>
40. Lee MJ, Jayalath VH, Xu W, et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(1):96–105. doi: <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0238-y>
41. Margel D, Urbach DR, Lipscombe LL, et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3069–3075. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.7043>
42. Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2831–2837. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.007>
43. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen Signaling in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(9):a030452. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030452>
44. Wang Y, Liu G, Tong D, et al. Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor. *Prostate.* 2015;75(11):1187–1196. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23000>
45. Miao ZF, Xu H, Xu YY, et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(27):44881–44892. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16487>
46. Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging (Albany NY).* 2016;8(8):1636–1649. doi: [10.18632/aging.101019](https://doi.org/10.18632/aging.101019)
47. Kim J, Hyun HJ, Choi EA, et al. Metformin use reduced the risk of stomach cancer in diabetic patients in Korea: an analysis of Korean NHIS-HEALS database. *Gastric Cancer.* 2020;23(6):1075–1083. doi: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01085-1>

48. Han G, Gong H, Wang Y, et al. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(1):77-87. doi: <https://doi.org/10.4161/15384047.2014.987021>
49. Koh WP, Wang R, Jin A, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer.* 2013;108(5):1182-1188. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.25>
50. Lee M-S, Hsu C-C, Wahlqvist ML, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer.* 2011;11(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-20>
51. Jang WI, Kim MS, Lim JS, et al. Survival Advantage Associated with Metformin Usage in Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Radiotherapy: A Propensity Score Matching Analysis. *Anticancer Res.* 2015;35(9):5047-5054.
52. Shankaraiah RC, Callegari E, Guerriero P, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by attenuating fibrosis in a transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2019;38(45):7035-7045. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0942-z>
53. Leng W, Jiang J, Chen B, Wu Q. Metformin and Malignant Tumors: Not Over the Hill. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2021;14:3673-3689. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S326378>
54. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(12):2184-2195. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw410>
55. Анисимов В.Н., Попович И.Г., Егормин П.А., и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических исследований // *Вопр. Онкологии.* — 2016. — Т. 62. — №2. — С. 234-245. [Anisimov VN, Popovich IG, Egormin PA, et al. Perspektivy primeneniia antidiabeticheskikh biguanidov dlia profilaktiki i lecheniia raka: rezul'taty doklinicheskikh issledovani. *Vopr. Onkologii.* 2016;62(2):234-245. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-2-234-244>
56. Srivastava SP, Goodwin JE. Cancer Biology and Prevention in Diabetes. *Cells.* 2020;9(6):1380. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9061380>
57. Oh TK, Song IA. Metformin Use and the Risk of Cancer in Patients with Diabetes: A Nationwide Sample Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020;13(2):195-202. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0427>
58. García-Jiménez C, García-Martínez JM, Chocarro-Calvo A, De la Vieja A. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose. *J Mol Endocrinol.* 2013;52(1):51-66. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-13-0152>
59. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015;471(3):307-322. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20150497>
60. Li M, Hu X, Xu Y, et al. A Possible Mechanism of Metformin in Improving Insulin Resistance in Diabetic Rat Models. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3248527>
61. Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(12):649-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.001>
62. Mantovani A. Cancer: inflammation by remote control. *Nature.* 2005;435(7043):752-753. doi: <https://doi.org/10.1038/435752a>
63. Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121-126. doi: https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
64. Brown JC, Zhang S, Ligibel JA, et al. Effect of Exercise or Metformin on Biomarkers of Inflammation in Breast and Colorectal Cancer: A Randomized Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020;13(12):1055-1062. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0188>
65. Rokavec M, Öner MG, Li H, et al. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1853-1867. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI73531>
66. Kurelac I, Umesh Ganesh N, Iorio M, et al. The multifaceted effects of metformin on tumor microenvironment. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;98:90-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.010>
67. Elgendy M, Cirò M, Hosseini A, et al. Combination of Hypoglycemia and Metformin Impairs Tumor Metabolic Plasticity and Growth by Modulating the PP2A-GSK3 β -MCL-1 Axis. *Cancer Cell.* 2019;35(5):798-815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.03.007>
68. Maan M, Peters JM, Dutta M, Patterson AD. Lipid metabolism and lipophagy in cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;504(3):582-589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.097>
69. Zhao Y, Li H, Zhang Y, et al. Oncoprotein HBXIP Modulates Abnormal Lipid Metabolism and Growth of Breast Cancer Cells by Activating the LXRs/SREBP-1c/FAS Signaling Cascade. *Cancer Res.* 2016;76(16):4696-4707. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1734>
70. Tebbe C, Chhina J, Dar SA, et al. Metformin limits the adipocyte tumor-promoting effect on ovarian cancer. *Oncotarget.* 2014;5(13):4746-4764. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2012>
71. Ye J, Chen K, Qi L, Li R, Tang H, Zhou C, Zhai W. [Corrigendum] Metformin suppresses hypoxia-induced migration via the HIF-1 α /VEGF pathway in gallbladder cancer in vitro and in vivo. *Oncol Rep.* 2019;41(6):3587. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7101>
72. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(9):582-598. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>
73. Xu S, Yang Z, Jin P, et al. Metformin Suppresses Tumor Progression by Inactivating Stromal Fibroblasts in Ovarian Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(6):1291-1302. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0927>
74. Zhou X, Chen J, Yi G, et al. Metformin suppresses hypoxia-induced stabilization of HIF-1 α through reprogramming of oxygen metabolism in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(1):873-884. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6418>
75. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction. *J Biol Chem.* 2014;289(33):23246-23255. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.577908>
76. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H, Hodi FS. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(11):655-668. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.88>
77. Li L, Wang L, Li J, et al. Metformin-Induced Reduction of CD39 and CD73 Blocks Myeloid-Derived Suppressor Cell Activity in Patients with Ovarian Cancer. *Cancer Res.* 2018;78(7):1779-1791. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2460>
78. Miao ZF, Adkins-Threats M, Burclaff JR, et al. A Metformin-Responsive Metabolic Pathway Controls Distinct Steps in Gastric Progenitor Fate Decisions and Maturation. *Cell Stem Cell.* 2020;26(6):910-925.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.006>
79. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell.* 2008;30(2):214-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.03.003>
80. Blandino G, Valerio M, Cioce M, et al. Metformin elicits anticancer effects through the sequential modulation of DICER and c-MYC. *Nat Commun.* 2012;3(1):865. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms1859>
81. Yudhani RD, Astuti I, Mustofa M, et al. Metformin Modulates Cyclin D1 and P53 Expression to Inhibit Cell Proliferation and to Induce Apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(6):1667-1673. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1667>
82. Feng Y, Ke C, Tang Q, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis.* 2014;5(2):1088. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.59>
83. Yshi Y, He Z, Jia Z, Xu C. Inhibitory effect of metformin combined with gemcitabine on pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Mol Med Rep.* 2016;14(4):2921-2928. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5592>
84. Wu Y, Gao W-N, Xue Y-N, et al. SIRT3 aggravates metformin-induced energy stress and apoptosis in ovarian cancer cells. *Exp Cell Res.* 2018;367(2):137-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.03.030>
85. Sun R, Zhai R, Ma C, Miao W. Combination of aloe and metformin enhances the antitumor effect by inhibiting the growth and invasion and inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Med.* 2020;9(3):1141-1151. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2723>
86. Li B, Zhou P, Xu K, et al. Metformin induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy through ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma. *Int J Biol Sci.* 2020;16(1):74-84. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.33787>

Рукопись получена: 08.04.2022. Одобрена к публикации: 14.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кузнецов Кирилл Олегович [Kirill O. Kuznetsov]**; адрес: 119021, г. Москва, пер. Хользунова, д. 7 [address: 119021, Moscow, pereulok Holzunova 7]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; SPIN-код: 3053-3773; e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Сафина Эльвира Ришатовна [Elvira R. Safina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3020-4322>; SPIN-код: 3752-0845; e-mail: mrs.saff.ell@mail.ru

Гаймакова Дильбар Вагизовна [Dilbar V. Gaimakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4799-0606>; SPIN-код: 4542-5662; e-mail: dilgay@mail.ru

Фролова Яна Сергеевна [Yana S. Frolova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-3932>; SPIN-код: 4347-3451; e-mail: froloway4@yandex.ru

Оганесян Ирина Юриковна [Irina Ju. Oganesyanyan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3831-414X>; SPIN-код: 4388-6020; e-mail: neseren58@gmail.com

Садертдинова Алия Глусовна [Aliya G. Sadertdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-9325>; SPIN-код: 2248-4550; e-mail: alya.sadertdinowa@yandex.ru

Назмиева Ксения Александровна [Kseniya A. Nazmieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6745-219X>; SPIN-код: 6345-4520; e-mail: nazmievaksenia@gmail.com

Исламгулов Алмаз Ханифович [Almaz H. Islamgulov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0567-7515>; SPIN-код: 3358-4883; e-mail: aslmaz2000@gmail.com

Каримова Азалия Радиковна [Azaliya R. Karimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-6336>; SPIN-код: 4728-7574; e-mail: kangaara@yandex.ru

Галимова Аделия Маратовна [Adeliya M. Galimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8139-0423>; SPIN-код: 4864-7503; e-mail: glmv1812@gmail.com

Ризванова Элина Василевна [Elina V. Rizvanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8025-4726>; SPIN-код: 3558-5433; e-mail: rizvik01@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В., Фролова Я.С., Оганесян И.Ю., Садертдинова А.Г., Назмиева К.А., Исламгулов А.Х., Каримова А.Р., Галимова А.М., Ризванова Э.В. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 45-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13097>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsov KO, Safina ER, Gaimakova DV, Frolova YS, Oganesyanyan IY, Sadertdinova AG, Nazmieva KA, Islamgulov AH, Karimova AR, Galimova AM, Rizvanova EV. Metformin and malignant neoplasms: a possible mechanism of antitumor action and prospects for use in practice. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):45-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13097>

УДК 615.015:616.831.-006.6576.3/4

Лисянский Н.И.

Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, г. Киев, Украина

Метформин — новое средство для профилактики и лечения злокачественных опухолей человека

Метформин широко применяют в качестве антидиабетического препарата, в последние годы обнаружены его противоопухолевые свойства. По данным эпидемиологических исследований показано уменьшение частоты появления рака у больных сахарным диабетом, которым назначали метформин.

Метформин снижает инсулинорезистентность и предупреждает возникновение рака поджелудочной железы. Доказано прямое тормозящее действие метформина на рост раковых клеток. Кроме того, метформин активирует АМФ-зависимую протеинкиназу (АМФПК), которая влияет на энергетическое состояние клеток и этим достигается противоопухолевый эффект.

Ключевые слова: сахарный диабет, метформин, злокачественные опухоли человека, опухоли головного мозга.

Сорок лет тому назад установлено, что антидиабетические препараты группы бигуанидов (метформин, оренформин, буфонин), полученные из травы *Galega officinales* (французская лиана, козья рута), помимо антидиабетического, оказывают геропротекторное и противоопухолевое действие, увеличивая на 10–30% продолжительность жизни животных [1–4], а также тормозят развитие спонтанных или индуцированных опухолей у животных в зависимости от примененных доз препаратов и длительности курса лечения [5–8]. Так, при длительном применении метформина у самок мышей линии СЗН/SH в 4 раза реже возникали спонтанные аденокарциномы [6], в 1,6 раза — спонтанные опухоли у крыс [7, 8]. При ежедневном применении метформина реже возникали опухоли после введения канцерогенов у мышей и крыс, в том числе опухоли грудной железы у крыс после введения бензантрацена или нитрозометил мочевины [9–11]. Метформин ингибировал рост аденокарциномы кишечника у крыс после введения диметилгидрозина, нормализовал уровень глюкозы, инсулина, триглицеридов, повышал иммунный статус, угнетение которого наблюдали при действии канцерогена [11, 12]. Результаты экспериментальных исследований у животных нашли подтверждение у человека. Так, у больных сахарным диабетом II типа, которым назначали метформин, достоверно меньшей была частота возникновения онкологических заболеваний, чем у больных, применявших инсулин и другие противодиабетические препараты [13, 14]. Хотя есть и другие данные, в частности, метформин не влиял на частоту возникновения рака предстательной железы у больных диабетом [15].

Механизм действия метформина на опухолевые клетки до конца не изучен, выделяют два возможных механизма: прямой инсулинзависимый и непрямой инсулинзависимый путь [16–18]. Прямое влияние предполагает, что метформин, проникая в клетку, активирует АМФПК, которая, в свою очередь, блокирует активность рапамицинзависимого сигнального пути (mTOR), ответственного за пролиферацию клеток многих видов опухолей [16, 17]. Непрямой механизм действия метформина обусловлен снижением в крови уровня инсулина, который является важным компонентом пролиферации опухолевых

клеток, поскольку они содержат на своей поверхности инсулинсвязывающий фактор. Инсулин, связываясь с этим рецептором, запускает активацию и пролиферацию опухолевых клеток [18–20].

Особый интерес к метформину как противоопухолевому препарату возник после 2000 г. Во всем мире ведутся широкие исследования по изучению механизмов противоопухолевого действия препарата, а также возможности его широкого клинического применения. Только за последние 3 года опубликованы более 30 обзоров, посвященных метформину [21–23].

Установлено прямое влияние метформина на рост опухолевых клеток в опытах *in vitro*. Так, метформин подавлял пролиферацию различных клеточных линий опухолей, включая опухоль легкого, предстательной железы, аденомы грудной железы, яичка, кишечника при внесении его в культуру клеток в дозе от 5 до 30 ммоль на 1 мл среды. Установлено, что в различных видах опухоли клетки по-разному чувствительны к метформину. Так, линия LNCAP клеток предстательной железы более чувствительна, чем линия HCF-7 рака грудной железы. Даже в пределах одного вида опухоли различные линии клеток имеют разную индивидуальную чувствительность к препарату [17]. В то же время, многие авторы обращают внимание на дозы метформина, используемые в экспериментах, наиболее часто 5–30 ммоль в 1 мл, что в 100–300 раз больше, чем рекомендованные для клинического применения при лечении сахарного диабета [23].

Малые дозы метформина также использовали в культуре клеток, установлено, что в дозе 0,1–0,3 ммоль/мл он угнетает только стволовые опухолевые клетки, резистентные к химиотерапевтическим препаратам [24]. Однако оказалось, что эти малые дозы не действуют на нестволовые интактные клетки. На клеточном уровне метформин угнетает клеточный цикл G0/G и S-фазу [23, 25]. Показано, что метформин останавливает клеточный цикл деления в фазе G0/G1 и уменьшает синтез циклина D-1 в клетках опухоли предстательной железы *in vitro*, а также *in vivo* при трансплантации этих клеток животным [17]. Аналогичные результаты отмечены и в отношении клеток опухолей грудной железы, в

которых под влиянием метформина останавливался клеточный цикл деления, повышался уровень p27 и p21, снижалось содержание циклина D-1 [26]. Прекращение пролиферации в S фазе наблюдали в клетках опухолей поджелудочной железы и трижды негативных клеточных линиях рака грудной железы, что обуславливало апоптоз клеток [18]. В многочисленных исследованиях показано, что метформин также индуцирует апоптоз в различных опухолях [23, 27]. Помимо влияния на клеточный цикл, метформин способен угнетать некоторые рецепторы, снижать уровень онкорепрессора Her-2 (erbB-2) — рецептора эпидермального фактора роста в клеточных линиях опухолей поджелудочной железы и рака грудной железы [27, 28]. Это стало основанием или даже показанием к клиническому применению метформина при опухолях грудной железы в условиях гиперэкспрессии этого рецептора в них, которую наблюдали в 10–30% всех опухолей [23]. Показана возможность подавления экспрессии инсулинового рецептора на клетках опухоли поджелудочной железы. Полагают, что метформин включается во взаимодействие между инсулиновым и G-пептидсвязывающим рецепторами [29].

Антинеопластическое действие метформина доказано для некоторых опухолей на экспериментальных моделях. Так, впервые показано, что метформин предупреждает канцероген-индуцированную опухоль поджелудочной железы у хомячков, которых содержали на высококалорийной диете [30]. Установлено подавление роста клеточных линий PANC-1 и HPA Sa2 опухолей поджелудочной железы у трансгенных животных при ежедневном внутрибрюшинном введении метформина [29, 30].

Аналогичные результаты получены и с опухолью грудной железы, которую перевивали трансгенным мышам и вводили с метформином в дозе 100 мг/кг с питьевой водой. Установлено увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с таковой в контрольной группе [31]. При введении метформина животным замедлялся рост различных опухолей в эксперименте, в том числе предстательной железы, легкого, толстого кишечника [17, 32, 33].

В то же время, есть и противоположное заключение о влиянии метформина на рост некоторых опухолей у экспериментальных животных [34]. Так, если *in vitro* метформин ингибировал рост клеток опухоли рака грудной железы, то *in vivo* — стимулировал экспрессию эндотелиальных фракций роста сосудов, увеличивал прочность микрососудов в опухолях, размеры опухолевого очага [34]. В этих исследованиях использовали клеточную линию MDA-MB-435, которую одни исследователи относят к опухолевой линии рака грудной железы [34], другие — к линии меланомных клеток [35]. Подобные противоречия в результатах обусловлены как природой опухолевых клеток, так и дозой метформина. Так, в этих экспериментах использовали большие дозы — около 750 мг/кг в сутки, что в 45 раз больше доз, рекомендованных для клиники, и эти дозы ниже, чем использованные у мышей [17]. Это создает трудности в экстраполяции результатов от животных человеку, при попытке применения этого препарата для лечения опухолей человека.

Спорным является также вопрос о метаболических параметрах, в том числе уровне инсулинемии и гипогликемии при введении метформина. Так, одни авторы уделяют значительное внимание инсулинемии при лечении с применением метформина опухолей в эксперименте [36], другие — не учитывают его роль в реализации противоопухолевого эффекта и указывают на инсулиннезависимый механизм действия препарата [24, 31, 36]. Нерешенной проблемой применения метформина в клинике является также возможность возникновения гипогликемии у больных при нормогликемии и других побочных реакций. Окончательно вопрос не решен, однако проводятся достаточно широкие исследования по использованию метформина в клинике [36–38], в том числе в сочетании с химиотерапией, особенно при опухолях грудной железы [23].

Несмотря на отсутствие данных о влиянии метформина на опухоли головного мозга, представляются важными сведения о его влиянии на другие опухоли, поскольку механизмы онкогенеза во многом универсальны и существенно не зависят от типа ткани, из которой они возникают.

Проведены многочисленные исследования по изучению влияния метформина на опухоли грудной, предстательной желез, легкого, исследований о его влиянии на злокачественные опухоли мозга недостаточно. Так, в единственной работе изучена способность метформина останавливать клеточный цикл G/G-1 в культуре клеток глиомы и индуцировать в них апоптоз [39]. В клиническом исследовании, выполненном румынскими авторами, показана возможность применения метформина на фоне химиотерапии с применением темодала (saniton). Установлено, что 7 из 8 исследованных глиобластом оказались малочувствительны *in vitro* к темодалу, при добавлении в культуру метформина — 6 из 8 [23].

Метформин особенно активно блокирует функции стволовых опухолевых клеток. Так, в культуре *in vitro* в малых дозах (1–10 ммоль) он подавлял образование клетками карциномы грудной железы нейросфер, пролиферацию и экспрессию маркеров стволовых клеток, в частности, OCT-4, это позволило авторам утверждать, что стволовые опухолевые клетки особо чувствительны к метформину [40].

Метформин вызывал повышение радиочувствительности радиорезистентных карцином шеи и головы, особенно в условиях мутации гена p-53 [41].

Метформин не только останавливал пролиферацию опухолевых клеток, он способен активировать апоптоз и аутофагию опухолевых клеток, что показано на культуре клеток меланомы на экспериментальных моделях [42]. В эксперименте показано, что метформин тормозит рост клеток яичников, трансплантированных внутрибрюшинно мышам, а также подавляет их метастазирование в легкие и лимфатические узлы. Особенно эффективно (до 90%) угнетается метастазирование при введении вместе с цисплатином, что является весомым аргументом для использования метформина при лечении рака яичников [43].

Во многих исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в экспериментах на nude мышам и на других моделях показано, что метформин действует на многие метаболические процессы в клетках опухоли. Основной

точкой приложения метформина является повышение активности АМФПК, которая играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза. Метформин подавляет один из сигнальных путей, ответственный за пролиферацию клеток, так называемый mammalian target of rapamycin complex-1 (mTORC-1), что обуславливает значительное торможение пролиферации клеток [17].

Кроме того, метформин активирует онкосупрессорный ген, продуцирующий серин-триониную киназу, которая, в свою очередь, влияет на фосфорилирование и активацию АМФПК, а также повышает уровень циклина Д-1 и т.д. [17, 44].

Метформин способен замедлять возникновение рака легкого, вызванного табаком. Так, у мышей при введении табачного канцерогена, возникали опухоли легкого, при введении метформина животным замедлялось возникновение опухолей, уменьшались их размеры и метастазы [45, 46].

Обобщая приведенные данные, можно сделать заключение, что метформин представляет новый класс противоопухолевых средств, который не является классическим химиотерапевтическим или таргетным препаратом, а посредством воздействия на энергетический метаболизм и активность внутриклеточных процессов вызывает торможение пролиферации и запуск процессов апоптоза и аутофагии опухолевых клеток. Важной особенностью препарата является блокирующее влияние на опухолевые стволовые клетки, ответственные за инвазивный рост, миграцию, метастазирование и возникновение новых очагов опухолевого роста.

Как показано в исследованиях, самостоятельное применение метформина не всегда обеспечивает противоопухолевый эффект, при его применении вместе с химиопрепаратами (цисплатином, доксорубицином, темодалом) или лучевой терапией удается достичь положительного результата, особенно при условии химио- и радиорезистентности опухолей. Молекулярные механизмы такого сочетанного действия метформина и химиопрепаратов окончательно не изучены. Но важно то, что метформин снижает резистентность опухоли и повышает ее чувствительность к действию химиопрепаратов, что позволит снизить дозы химиопрепаратов и уменьшить частоту осложнений после такого лечения.

Еще одной областью применения метформина может быть использование его для предупреждения возникновения и прогрессирования роста опухолей, особенно в группах повышенного риска. Приведенные экспериментальные исследования показывают, что метформин тормозит возникновение канцероген-индуцированных опухолей, в том числе рака легких, у мышей при введении табачного канцерогена. Пока это только экспериментально обоснованное предположение о профилактическом противоопухолевом применении этого препарата, его клиническое использование в этом плане еще не определено. По-видимому, в ближайшие годы будут получены новые данные и определены рекомендации по его применению с онкопрофилактической целью.

Трансформация представлений о механизме действия метформина как препарата, обладающего не только гипогликемическим действием и широко применяемого в диабетологии, но и значительным

противоопухолевым и геропротекторным эффектом, позволяет надеяться на его широкое применение в онкологии, в том числе нейроонкологии. Не исключено, что существуют и другие, пока неизвестные препараты, способные подобно метформину, влиять на метаболизм как целого организма, так и опухолевой клетки, и тем самым оказывать противоопухолевое действие.

Список литературы

1. Dilman V.M. Ageing, metabolic immunodepression and carcinogenesis / V.M. Dilman // *Mech Ageing Dev.* — 1978. — V.8. — P.153-173.
2. Dilman V.M. Age-associated elevation of hypothalamic threshold to feedback control and its role in development, aging and disease / V.M. Dilman // *Lancet.* — 1971. — V.1. — P.1211-1219.
3. Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda / M. Pollak // *Cancer Prev. Res.* — 2010. — V.3. — P.1060-1065.
4. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo / V.N. Anisimov, P.A. Egormin, T.S. Piskunova, [et al.] // *Cell Cycle.* — 2010. — V.9. — P.188-197.
5. Metformin and cancer. Doses, mechanisms and the dandelion and hermetic phenomena / B. Martin-Castillo, A. Vazquez-Martin, C. Oliveras-Ferreros, [et al.] // *Cell Cycle.* — 2010. — V.9. — P.1057-1064.
6. Metformin and energy metabolism in breast cancer: from insulin physiology to tumour-initiating stem cells / A. Vazquez-Martin, C. Oliveras-Ferreros, S. Cufi [et al.] // *Curr. Mol. Med.* — 2010. — V.10. — P.674-691.
7. Dilman V.M. Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice / V.M. Dilman, V.N. Anisimov // *Gerontology.* — 1980. — V.26. — P.241-245.
8. Anisimov V.N. Effect of buformin and diphenylhydantoin on life span, estrus function and spontaneous tumor incidence in female rats / V.N. Anisimov // *Vopr. Onkol.* — 1980. — V.6. — P.42-48.
9. On effect of phenformin on induction of mammary gland tumors in rats / V.M. Dilman, L.M. Berstein, M.A. Zabezhinski, V.A. Alexandrov // *Vopr. Onkol.* — 1974. — V.20. — P.94-97.
10. Anisimov V.N. Inhibition of blastogenic effect of 7.12-dimethylbenz(a)-anthracene in female rats by buformin, diphenylhydantoin, polypeptide pineal extract and L-DOPA / V.N. Anisimov, M.N. Ostroumova, V.M. Dilman // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 1980. — V.89. — P.723-725.
11. Vinnitski V.B. Effect of phenformin, L-DOPA and para-chlorophenylalanine on the immunological reactivity and chemical carcinogenesis in BALB/c mice / V.B. Vinnitski, V.A. Iakimenko // *Vopr. Onkol.* — 1981. — V.27. — P.45-50.
12. Anisimov V.N. Effect of phenformin on the blastogenic action of 1.2-dimethylhydrazine in rats / V.N. Anisimov, K.M. Pozharisski, V.M. Dilman // *Vopr. Onkol.* — 1980. — V.26, N8. — P.54-58.
13. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States / S.H. Saydah, C.M. Loria, M.S. Eberhardt, F.L. Brancati // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — V.157. — P.1092-1100.
14. Diabetes mellitus and breast cancer, a retrospective population-based cohort study / L.L. Lipscombe, P.J. Goodwin, B. Zinman [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — V.98. — P.349-356.
15. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin / T. Patel, G. Hruby, K. Badani [et al.] // *Urology.* — 2010. — V.75. — P.1240-1244.

16. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level / I. Ben Sahra, K. Laurent, A. Loubat, [et al.] // *Oncogene*. — 2008. — V.27. — P.3576–3586.
17. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells / B. Liu, Z. Fan, S.M. Edgerton [et al.] // *Cell Cycle*. — 2009. — V.8. — P.2031–2040.
18. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment *BMC* / J.O. Ryan, I. Dowling, J.P. Goodwin [et al.] // *BMC Medicine*. — 2011. — V.9. — P.33–43.
19. Belfiore A. IGF and insulin receptor signaling in breast cancer / A. Belfiore, F. Frasca // *J. Mam. Gland Biol. Neoplasia*. — 2008. — V.13. — P.381–406.
20. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases / F. Frasca, G. Pandini, L. Sciacca [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem*. — 2008. — V.114. — P.23–37.
21. Insulin receptor is an independent predictor of a favorable outcome in early stage breast cancer / A.M. Mulligan, F.P. O'Malley, M. Ennis [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2007. — V.106. — P.39–47.
22. Metformin plus temozolomide-based chemotherapy as adjuvant treatment for WHO grade III and IV malignant gliomas / O. Soritau, C. Tomuleasa, M. Aldea [et al.] // *J. BUON*. — 2011. — V.16, N2. — P.282–289.
23. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? / I. Ben Sahra, Y. Le Marchand-Bruste, J.F. Tanti, F. Bost // *Mol. Cancer. Ther.* — 2010. — V.9. — P.1092–1099.
24. Gotlieb W.H. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer / W.H. Gotlieb, J. Saumet, M.C. Beauchamp // *Gynec. Oncol.* — 2008. — V.110. — P.246–250.
25. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission / H.A. Hirsch, D. Iliopoulos, P.N. Tsiachlis [et al.] // *Cancer Res.* — 2009. — V.69. — P.507–511.
26. Zhuang Y. Cell cycle arrest in metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27Kip1 or p21Cip1 / Y. Zhuang, W.K. Miskimins // *J. Mol. Signal.* — 2008. — V.3. — P.18.
27. Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells / L.W. Wang, Z.S. Li, D.W. Zou [et al.] // *J. World Gastroenterol.* — 2008. — V.14. — P.7192–7298.
28. Vazquez-Martin A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells / A. Vazquez-Martin, C. Oliveras-Ferraros, J.A. Menendez // *Cell Cycle*. — 2009. — V.8. — P.88–96.
29. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth / K. Kisfalvi, G. Eibl, J. Sinnen-Smith [et al.] // *Cancer Res.* — 2009. — V.69. — P.6539–6545.
30. Schneider M.B. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin / M.B. Schneider, H. Matsuzaki, J. Haorah // *Gastroenterology*. — 2001. — V.120. — P.1263–1270.
31. Anisimov V.N. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice / V.N. Anisimov, L.M. Berstein, P.A. Egormin // *Exp. Gerontol.* — 2005. — V.40. — P.685–693.
32. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth / C. Algire, M. Zakikhani, M.J. Blouin [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2008. — V.15. — P.833–839.
33. Buzzai M. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth / M. Buzzai, R.G. Jones, R.K. Amaravadi // *Cancer Res.* — 2007. — V.67. — P.6745–6752.
34. Phoenix K.N. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model K.N. Phoenix, F. Vumbaca, K.P. Claffey // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — V.113. — P.101–111.
35. MDA-MB-435 cells are derived from M14 melanoma cells—a loss for breast cancer, but a boon for melanoma research / J.M. Rae, C.J. Creighton, J.M. Meck [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2007. — V.104. — P.13–19.
36. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? / M. Cazzaniga, B. Bonanni, A. Guerrieri-Gonzaga [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2009. — V.18. — P.701–705.
37. Goodwin P.J. Metformin in breast cancer: time for action / P.J. Goodwin, J.A. Ligibel, V.J. Stambolic // *Clin. Oncol.* — 2009. — V.27. — P.3271–3273.
38. Martin-Castillo B. Incorporating the antidiabetic drug metformin in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab: an ongoing clinical-translational research experience at the Catalan Institute of Oncology / B. Martin-Castillo, J. Dorca, A. Vazquez-Martin // *Ann. Oncol.* — 2010. — V.21. — P.187–189.
39. Dual antiglioma action of metformin: cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis / A. Isakovic, L. Harhaji, D. Stevanovic [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* — 2007. — V.64. — P.1290–1302.
40. Metformin represses self-renewal of the human breast carcinoma stem cells via inhibition of estrogen receptor-mediated OCT4 expression / J.W. Jung, S.B. Park, S.J. Lee [et al.] // *PLoS One*. — 2011. — V.6, N11. — P.28068.
41. TP53 disruptive mutations lead to head and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence / H.D. Skinner, V.C. Sandulache, T.J. Ow [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — V.18, N1. — P.290–300.
42. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms / T. Tomic, T. Botton, M. Cerezo [et al.] // *Cell Death Dis.* — 2011. — V.2, N9. — P.199.
43. Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo / R. Rattan, R.P. Graham, J.L. Maguire [et al.] // *Neoplasia*. — 2011. — V.13, N5. — P.483–491.
44. Micic D. Metformin: its emerging role in oncology / D. Micic, G. Cvijovic, V. Trajkovic [et al.] // *Hormones (Athens)*. — 2011. — V.10, N1. — P.5–15.
45. Memmott R.M. Metformin prevent tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis / R.M. Memmott, J.R. Mercado, C.R. Maier // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. — 2010. — V.3. — P.1066–1076.
46. Antonoff M.B. Teaching an old drug new tricks: Metformin as a targeted therapy for lung cancer / M.B. Antonoff, J. D'Cunha // *Seminars Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2010. — V.22, N3. — P.195–196.

*Поступила в редакцию 20.03.12
Принята к публикации 11.04.12*

Адрес для переписки:

Лисяный Николай Иванович

*Институт нейрохирургии
и.м. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины,
отдел нейроиммунологии
e-mail: nitimn.neuro@gmail.com*

УДК 616.379-008.64; 616.43; 616-008.9; 616.39

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА: АНТИОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Сахарный диабет (СД) ассоциирован с повышенным риском развития онкологических заболеваний некоторых локализаций и умеренным увеличением онкологической смертности. Ведущую патогенетическую роль во взаимосвязи СД и злокачественных заболеваний играет хроническая гиперинсулинемия, опосредуемая целым рядом молекулярных механизмов, подробно описанных в обзоре. Метформин, улучшающий чувствительность к инсулину и снижающий гиперинсулинемию, обладает и антиканцерогенным эффектом. Кроме опосредованного влиянием на инсулинорезистентность противоопухолевого действия, метформин способен напрямую подавлять рост и пролиферацию раковых клеток через стимуляцию АМФ-киназы. Антипролиферативный эффект метформина в отношении рака молочной железы и яичников подтвержден в целом ряде экспериментальных и клинических исследований. Для уточнения механизмов действия и эффектов метформина в онкологической практике проводится и/или планируется ряд исследований, в первую очередь при всех подтипах рака молочной железы. Подтверждение противоопухолевой эффективности метформина будет способствовать расширению сферы его применения в практической медицине, и в частности в клинической онкологии.

Ключевые слова: сахарный диабет, рак, метформин.

Достаточно быстрое увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения во многих странах мира естественным образом сопряжено с увеличением частоты сахарного диабета (СД), прежде всего 2-го типа. Действительно, порядка 80–85 % больных СД 2-го типа характеризуются повышенной корпулентностью, что привело к введению в обращение термина *diabesity* [1]. Целый ряд патофизиологических и иных особенностей, нередко имеющих единое происхождение и проявления, как полагают, объединяют эпидемию СД и ожирения с позиций предрасположенности к последующему росту онкологической заболеваемости и смертности [2].

СД и злокачественные новообразования

По данным эпидемиологических исследований, проведенных на протяжении нескольких последних десятилетий, лица, страдающие СД, предрасположены к развитию злокачественных опухолей определенных локализаций. В этом ряду чаще всего упоминаются рак печени и поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки, реже — рак молочной железы у женщин в постменопаузе. Величина относительного риска (ОР) при этом варьирует от 1,15–1,20 в отношении рака молочной железы в менопаузе до 3,0–4,5 в случае рака поджелудочной железы [3].

В отношении других новообразований опубликованные сведения отличаются меньшим постоянством или направленностью связи. Так, не установлено ассоциации между диабетом и риском развития рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста [4], а риск возникновения рака предстательной железы, по ряду данных, у больных СД даже несколько снижен [5].

Несмотря на варьирующий характер связи СД и онкологической заболеваемости, у онкологических больных, страдающих СД, риск смерти при прочих равных условиях более высок, чем у больных без диабета [6], что подтвердил и недавний метаанализ публикаций по этой проблеме [7].

Второе, не менее важное обстоятельство указывает на различия между СД 1-го и 2-го типа в отношении как риска возникновения злокачественных опухолей (причем иногда с его неожиданным перевесом при СД 1-го типа, что, правда, может объясняться и характером лечения таких больных), так и структуры онкологической заболеваемости [8]. Подобные различия являются важным примером того, что гетерогенность природы СД и ожирения и, соответственно, особенности воздействия этих патологических про-

© Панькив В.И., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

цессов через опосредующие механизмы и сигналы на ткани-мишени в немалой степени определяют и итоговый результат, если понимать под этим популяционный уровень распространенности онкологических заболеваний [9].

Хотя ожирение, как считается, более заметно, чем СД, повышает риск развития злокачественных опухолей и этот эффект проявляется в отношении большего числа их локализаций [10], выявляющиеся закономерности в немалой степени зависят от половой принадлежности исследуемых контингентов и тканевой специфичности процесса. Помимо этого, модифицирующее влияние оказывают возраст, менструальный статус. Самое масштабное из проведенных проспективных исследований констатировало 14% смертность от рака у мужчин с избыточной массой тела, 20% — у женщин [11].

Влияние терапии метформином на онкозаболеваемость пациентов с СД

В работе J. Evans и соавт. [12] впервые было обращено внимание на то, что прием метформина больными СД может сочетаться у них со снижением риска развития злокачественных новообразований. В этой публикации группа медицинских статистиков и диabetологов проанализировала базу данных 11 876 жителей района Тэйсайд (Шотландия), заболевших СД 2-го типа в 1993–2001 гг., и установила, что 923 человека позднее (не менее чем через год после выявления болезни) были госпитализированы по поводу рака. Средний возраст этих людей — 73 года, средняя продолжительность диабета — 8,4 года. Последующий анализ, учитывающий и некоторые другие факторы (курение, ИМТ, АД и др.), показал, что у больных, получавших некоторое время метформин, ОР развития злокачественных новообразований по сравнению с больными, не принимавшими этот лекарственный препарат, равен 0,77, т.е. снижается на 23 %. По мере увеличения длительности приема метформина и количества принятого препарата за все время лечения ОР достигал значений 0,56–0,57 (снижение на 43,5 %). Никаких сведений о локализации опухолей при этом не приводилось, но указывалось на необходимость продолжения подобного рода исследований.

Второй по важности является работа S.L. Bowker и соавт. [13]. К этому исследованию, проводившемуся в Канаде, были привлечены 10 309 больных СД 2-го типа (средний возраст — 63,4 года, 55 % мужчин, средняя продолжительность наблюдения — 5,4 года). 6969 человек лечились метформином, 3340 — препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). В 82,4 % случаев (5740 человек) лечившиеся метформином со временем начинали прием ПСМ, а в 16,3 % случаев — инсулина; в группе, получавшей ПСМ, инсулин периодически использовался в 9,2 % наблюдений. При перерасчете на 1000 человеко-лет наблюдения выяснилось, что смертность, ассоциированная с раком, составляла 6,3

в группе метформина, 9,7 — в группе ПСМ ($p < 0,001$) и 9,9 — в группе так или иначе принимавших инсулин (по сравнению с 6,8 в группе, инсулином не лечившейся, $p < 0,01$). Сведений о локализации опухолей не приводилось, но был сделан вывод о том, что лишь дальнейшие изыскания смогут установить, идет ли речь о протективных свойствах метформина применительно к уровню смертности или же о неблагоприятных эффектах ПСМ и инсулина.

В работе, опубликованной в 2010 г. и выполнявшейся в Нидерландах, было отмечено, что у 1353 больных СД, за которыми наблюдали в среднем в течение 9,5 года, смертность от злокачественных новообразований ($n = 122$), природа которых не уточнялась, была достоверно ниже при приеме метформина, чем в случаях, когда данное средство не использовалось (ОР = 0,43), причем эффективность препарата в этом отношении была тем выше, чем большей была его суточная доза [14].

В следующих группах работ анализ онкологической заболеваемости базировался на регистрации локализации новообразований. В ретроспективном когортном исследовании, проводившемся в США с привлечением 191 233 больных СД (средний возраст — 56 лет, 49 % женщин) и анализом выписываемых им рецептов, в ходе наблюдения, продолжавшегося в среднем 3,9 года, было выявлено 813 случаев рака. Хотя по большей части это исследование оценивало динамику онкологической заболеваемости на фоне приема тиазолидинионов, среди привлеченных больных была выделена группа пациентов, получавших монотерапию метформином. При изолированном приеме метформина (по сравнению с больными, не получавшими этот препарат) были отмечены отсутствие влияния на риск возникновения рака мочевого пузыря (ОР = 0,99), тенденция к повышению риска возникновения рака поджелудочной железы (ОР = 1,26) и к снижению риска развития колоректального рака (ОР = 0,67) и рака печени (ОР = 0,73) [15].

В двух относительно немногочисленных по количеству пациентов исследованиях, проводившихся на госпитальном уровне в США и Италии, напротив, при приеме метформина больными, страдавшими СД, было установлено не повышение, а снижение риска возникновения рака поджелудочной железы (ОР = 0,38; $p = 0,001$) и подтверждено снижение риска развития гепатобластомы (ОР = 0,33; $p = 0,006$) по большей части за счет больных мужчин [16].

В более масштабной работе [17] к анализу привлекали сведения о лечившихся в Великобритании 62 809 больных СД в возрасте старше 40 лет. Они были разделены на 4 группы (монотерапия метформином — 31 429 человек, изолированная терапия ПСМ — 7439 человек, комбинация метформина и ПСМ — 13 882 человека, инсулинотерапия — 10 067 человек), средний возраст соответственно 58,6; 70,0; 64,4 и 63,7 года, доля женщин варьировала между 42,1 и 48,9 %. Результаты работы оце-

нивали по риску прогрессирования к развитию любого новообразования или опухолей молочной железы, толстой кишки, поджелудочной и предстательной железы. Общая продолжительность наблюдения составила 152 065 человеко-лет, что в пересчете на число больных СД составляло в среднем 2,42 года. После поправки на возраст, пол и фактор курения выяснилось, что имеются хотя и небольшие в количественном отношении, но достоверные различия в эффекте метформина (к 5-му году ОР = 0,96), с одной стороны, и ПСМ или инсулина (ОР = 0,94) — с другой, а сочетание метформина с ПСМ нивелировало неблагоприятный эффект последних, в первую очередь при раке поджелудочной железы, а также толстой кишки ($p = 0,02$), при котором позитивный эффект самого метформина был наиболее выраженным. При другом способе подсчета (сравнении с группой больных СД, не получавших никакого лечения) ОР в отношении риска возникновения любых злокачественных новообразований составлял: для метформина — 0,90; ПСМ — 1,23; комбинации метформина и ПСМ — 0,97; инсулинотерапии — 1,28.

В недавнем метаанализе D. Soranna и соавт. [32] обобщены результаты 17 исследований, включающих 37 632 случая рака. Установлено, что применение метформина достоверно ассоциируется с уменьшением ОР всех случаев рака (ОР = 0,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,70), колоректального рака (ОР = 0,64, 95% ДИ 0,54–0,76) и рака поджелудочной железы (ОР = 0,38, 95% ДИ 0,14–0,91). Авторы подчеркивают, что применение именно метформина, а не ПСМ способствует уменьшению риска развития онкопатологии.

H. Zhang и соавт. [33] сообщают об уменьшении риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных СД на фоне лечения метформином.

Определенная вариабельность результатов применительно к отдельным локализациям рака была подтверждена в исследовании J.L. Wright и J.L. Stanford [18], в котором в отличие от работы C.J. Currie и соавт. [17] при приеме метформина больными СД выявилось снижение риска возникновения рака предстательной железы, правда, только у европеоидов, но не у афроамериканцев.

Еще один пока не совсем понятный момент — отсутствие, по ряду данных, у больных с СД, лечившихся метформином, заметного влияния на риск возникновения рака молочной железы [15], чего можно было ожидать на основании некоторых преclinical испытаний и что может объясняться различными причинами [19, 20]. Тем не менее в работе G. Libby и соавт. [21] применение метформина большой группой лиц, страдающих СД (свыше 4000 человек), при 10-летнем наблюдении привело к уменьшению на 37 % риска развития не только всех новообразований, но и в равной степени опухолей легких, толстой кишки и молоч-

ной железы, что дает основания дополнительно задуматься о причинах и медиаторных механизмах этого эффекта.

Механизмы действия и эффекты метформина

Начиная с 2001 г., когда появилась работа G. Zhou и соавт. [22], все более популярной становится точка зрения о том, что метформин относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы (АМФК), играющей основную роль в энергетическом балансе клетки. Этот фермент входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и энергетике и является мишенью гена-супрессора LKB1, утрата или мутация которого сопряжена с развитием синдрома Peutz — Jeghers (гастроинтестинальные полипы, пигментация кожи и слизистых), а также имеет отношение к возникновению рака молочной железы и некоторых других опухолей [23]. АМФК активируется при уменьшении энергетических запасов клетки или физической нагрузке. Активация АМФК связана с угнетением клеточной пролиферации (при участии оси p53-p21 и циклинзависимых киназ, что приводит к остановке клеточного цикла на стадии G1), синтеза белка (мишень — mammalian target of rapamycin, mTOR) и гликолиза (клеточной энергетике) [24], что естественным образом уже может объяснять тормозящий эффект метформина на опухолевый рост. Ее активация возможна также посредством фосфорилирования треонинового остатка в α -субъединице энзима, за которое ответственен супрессор опухолевого роста LKB-1. Утрата функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака, в частности рака легких и толстой кишки. Возможно, метформин воздействует на LKB-зависимый туморогенез [23]. Внимание исследователей также привлечено к изучению взаимодействий с комплексом mTOR, поскольку он интегрирует различные сигналы ростовых факторов, энергетический статус и регулирует синтез протеинов и клеточный рост.

Для большинства подобных опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Другой антионкогенный механизм, как полагают, основан на обнаруженных в исследовании CD8+ Т-лимфоцитов, лишенных фактора VI, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6), и не способных генерировать Т-клетки памяти. Недостаточность связана с дефектом окисления жирных кислот. При использовании метформина восстанавливался как метаболический дефект, так и генерация Т-клеток памяти [34].

Кроме ингибирующего/замедляющего влияния, выявленного на некоторых моделях экспериментального канцерогенеза *in vivo*, в частности при раке молочной железы [25], метформин уменьшал и число опухолевых клеток при их культивации *in vitro* [26], что

может свидетельствовать как о торможении клеточного размножения, так и о стимуляции апоптоза под влиянием этого соединения в зависимости от объекта и условий воздействия [27].

Тот же процесс — активация АМРК — вовлечен в реализацию нормализующего влияния метформина на инсулинорезистентность [23] — ключевой эндокринно-метаболический фактор предрасположенности к ряду основных неинфекционных заболеваний, включая новообразования гормонозависимых тканей. Более того, как недавно выяснилось, способность метформина угнетать активность ароматазы — финального звена в биосинтезе эстрогенов, роль которых в формировании предрасположенности к развитию целого ряда опухолей не нуждается в дополнительных характеристиках, также может опосредоваться АМРК, в том числе в стромальных клетках молочной железы [28].

Таким образом, существуют механизмы, позволяющие понять, почему метформин может оказаться полезным в клинической онкологии.

Большой интерес вызывают и другие исследования, поскольку их результаты в конечном итоге могут привести к расширению показаний к клиническому использованию метформина. В одной из первых работ [29] у 37-летней больной, страдающей резистентной к прогестинам атипической гиперплазией эндометрия (облигатный предрак тела матки), назначение метформина в дозе 1,5 г/сут, не ориентированное на какие-либо эндокринно-обменные нарушения, уже через месяц после начала лечения привело к нормализации состояния внутриматочного эпителия. Успех использования дооперационной химиотерапии при раке молочной железы у получавших метформин больных СД [30] вызвал дополнительный интерес к подобному подходу и у больных, не страдающих СД.

Одну из точек приложения метформина видят, в частности, в ситуациях, характеризующихся резистентностью к гормоно-, химио- и биотерапии рака [31]. Так, метформин ингибирует рост клеток тиреоидной карциномы, супрессирует самообновление раковых стволовых клеток и потенцирует эффект химиотерапевтических средств [35]. Авторы исследовали эффект метформина на рост дифференцированных клеток щитовидной железы человека, анапластических клеток тиреоидной карциномы, клеток доксорубицин-резистентной тиреоидной карциномы и стволовых клеток рака щитовидной железы.

J. Rezzónico и соавт. [36] изучали влияние терапии метформином на небольшие (до 2 см в диаметре) узлы в щитовидной железе у 66 женщин с инсулинорезистентностью. Пациентки были распределены на группы: группа I (n = 14) — пациентки, получающие метформин; группа II (n = 18) — пациентки, получающие метформин и левотироксин; группа III (n = 19) — лечение левотироксином; группа IV (n = 15) — пациентки, не получающие медикаментозного лечения. В течение 6-месячного наблюдения у пациенток групп II и III уменьшился уровень тиреотропного гормона, а в

группах I и II нормализовался индекс инсулинорезистентности НОМА. Средний размер тиреоидных узлов составлял 298 мм³ (0,84 см в диаметре). После лечения у пациенток групп I и II наблюдалось достоверное уменьшение размеров узлов (медиана уменьшения составляла 108,50 мм³ (30 %) и 184,5 мм³ (55 %), p < 0,008 и p < 0,0001 соответственно). У пациенток групп III и IV не установлено достоверных изменений размеров узлов в щитовидной железе. Авторы пришли к выводу, что метформин достоверно уменьшает размеры узлов в щитовидной железе у пациенток с инсулинорезистентностью и тиреоидными узлами небольших размеров, однако лучший результат установлен при комбинированном лечении метформином и левотироксином.

Эта проблема столь широка, что в случае позитивных результатов отношение к применению метформина в качестве потенциального средства профилактики и лечения в онкологии поднимется на новую и более значимую ступень.

Перспективы применения метформина как потенциального средства снижения риска некоторых злокачественных новообразований у больных СД 2-го типа

Данные, имеющиеся в отношении возможности применения метформина как потенциального средства снижения риска некоторых злокачественных новообразований у больных СД 2-го типа и выявившиеся в не планировавшихся специально исследованиях (потому пока не учитывается роль степени компенсации углеводного обмена), позитивно восприняты значительным числом экспертов. Накопленные сведения, с одной стороны, соответствуют современным представлениям о механизмах действия и точках приложения метформина, а с другой — оправдывают расширяющиеся попытки дальнейшей проверки метформина в клинической онкологии.

Свидетельством такого отношения является, в частности, то, что лишь во второй половине 2009 — начале 2010 года под эгидой Национального института здоровья/Национального института рака США начато около 10 клинических испытаний, связанных с оценкой биологических эффектов и результатов использования метформина при раке молочной железы, предстательной железы, почки и т.д. на разных этапах течения и лечения этих заболеваний. С учетом возможного более широкого применения метформина в онкологической практике будет необходим поиск системных и тканевых (включая саму опухолевую ткань) маркеров чувствительности и резистентности к этому препарату, чему уже уделяется определенное внимание [36].

Список литературы

1. Colagiuri S. *Diabetes: thyrapueutic options* / S. Colagiuri // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12, № 6. — P. 463-473.
2. Hjartåker A. *Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions* / A. Hjartåker, H. Langseth, E. Weiderpass // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 630. — P. 72-93.

3. Vigneri P. Diabetes and cancer / P. Vigneri, F. Frasca, L. Sciacca [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2009. — Vol. 16, № 4. — P. 1103-1123.
4. La Vecchia C. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle / C. La Vecchia, S.H. Giordano, G.N. Hortobagyi, B. Chabner // *Oncologist*. — 2011. — Vol. 16, № 6. — P. 726-729.
5. Wotton C.J. Cancer in patients admitted to hospital with diabetes mellitus aged 30 years and over: record linkage studies / C.J. Wotton, D.G. Yeates, M.J. Goldacre // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54, № 3. — P. 527-534.
6. Richardson L.C. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer / L.C. Richardson, L.A. Pollack // *Nat. Clin. Pract. Oncol*. — 2005. — Vol. 2, № 1. — P. 48-53.
7. Barone B.B. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / B.B. Barone, H.C. Ueh, C.F. Snyder [et al.] // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300, № 23. — P. 2754-2764.
8. Shu X. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden / X. Shu, J. Ji, X. Li [et al.] // *Diabet. Med*. — 2010. — Vol. 27, № 7. — P. 791-797.
9. Бернштейн Л.М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски / Л.М. Бернштейн // *Сахарный диабет*. — 2012. — № 4. — С. 81-88.
10. Calle E.E. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms / E.E. Calle, R. Kaaks // *Nat. Rev. Cancer*. — 2004. — Vol. 4, № 8. — P. 579-591.
11. Calle E.E. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E.E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M.J. Thun // *N. Engl. J. Med*. — 2003. — Vol. 348, № 17. — P. 1625-1638.
12. Evans J.M.M. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients / J.M.M. Evans, L.A. Donnelly, A.M. Emslie-Smith [et al.] // *BMJ*. — 2005. — Vol. 330, № 7503. — P. 1304-1305.
13. Bowker S.L. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin / S.L. Bowker, S.R. Majumdar, P. Veugelers, J.A. Johnson // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29, № 2. — P. 254-258.
14. Landman G.W.D. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes / G.W.D. Landman, N. Kleefstra, K.J.J. van Hateren [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 322-326.
15. Oliveria S.A. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy / S.A. Oliveria, C.E. Koro, M.U. Yood, M. Sowell // *Diabetes. Metabol. Syndrome: Clin. Res. Reviews*. — 2008. — Vol. 2. — P. 47-57.
16. Donadon V. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease / V. Donadon, M. Balbi, M. Gheretti [et al.] // *World J. Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 15, № 20. — P. 2506-2511.
17. Currie C.J. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes / C.J. Currie, C.D. Poole, E.A. Gale // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, № 9. — P. 1766-1777.
18. Wright J.L. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study / J.L. Wright, J.L. Stanford // *Cancer Causes Control*. — 2009. — Vol. 20, № 9. — P. 1617-1622.
19. Smith U. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? / U. Smith, E.A. Gale // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, № 9. — P. 1699-1708.
20. Phoenix K.N. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy / K.N. Phoenix, F. Vumbaca, M.M. Fox [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat*. — 2010. — Vol. 123, № 2. — P. 333-344.
21. Libby G. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes / G. Libby, L.A. Donnelly, P.T. Donnan [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 1620-1625.
22. Zhou G. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action / G. Zhou, R. Myers, Y. Li [et al.] // *J. Clin. Invest*. — 2001. — Vol. 108, № 8. — P. 1167-1174.
23. Shackelford D.B. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression / D.B. Shackelford, R.J. Shaw // *Nat. Rev. Cancer*. — 2009. — Vol. 9, № 8. — P. 563-575.
24. Cazzaniga M. Is it time to test metformin in breast clinical trials? / M. Cazzaniga, B. Bonanni, A. Guerrieri-Gonzaga, A. Decensi // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. — 2009. — Vol. 18, № 3. — P. 701-705.
25. Bojkova B. Metformin in chemically-induced mammary carcinogenesis in rats / B. Bojkova, P. Orendas, M. Garajova [et al.] // *Neoplasma*. — 2009. — Vol. 56, № 3. — P. 269-274.
26. Dowling R.J. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells / R.J. Dowling, M. Zakikhani, I.G. Fantus [et al.] // *Cancer Res*. — 2007. — Vol. 67. — P. 10804-10812.
27. Liu B. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells / B. Liu, Z. Fan, S.M. Edgerton [et al.] // *Cell Cycle*. — 2009. — Vol. 8. — P. 2031-2040.
28. Brown K.A. Metformin inhibits aromatase expression in primary human breast adipose stromal cells / K.A. Brown, E.R. Simpson // *Cancer. Res*. — 2009. — Vol. 69 (Suppl.). — 690s.
29. Session D.R. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent / D.R. Session, K.R. Kalli, I.S. Tummon [et al.] // *Gynecol. Oncol*. — 2003. — Vol. 17. — P. 405-407.
30. Jiralerspong S. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer / S. Jiralerspong, S.L. Palla, S.H. Giordano [et al.] // *J. Clin. Oncol*. — 2009. — Vol. 27. — P. 3297-3302.
31. Martin-Castillo B. Incorporating the antidiabetic drug metformin in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab: an ongoing clinical-translational research experience at the Catalan Institute of Oncology / B. Martin-Castillo, J. Dorca, A. Vazquez-Martin [et al.] // *Ann. Oncol*. — 2010. — Vol. 21, № 1. — P. 187-189.
32. Soranna D. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis / D. Soranna, L. Scotti, A. Zambon [et al.] // *Oncologist*. — 2012. — Vol. 17, № 6. — P. 813-822.
33. Zhang H. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis / H. Zhang, C. Gao, L. Fang [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol*. — 2012. — № 11.
34. Дедов И.И. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у

больных сахарным диабетом 2 типа / И.И. Дедов, С.А. Бутрова, М.А. Берковская // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — № 1. — С. 40-49.

35. Chen G. *Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents* / G. Chen, S. Xu, K. Renko, M. Derwahl // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 4. — P. 510-520.

36. Rezzónico J. *Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance* / J. Rezzónico, M. Rezzónico, E. Pusiol [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2011. — Vol. 9, № 1. — P. 69-75.

37. Кондратьева Л.В. *Бигуаниды в терапии сахарного диабета* / Под ред. А.С. Аметова. — М.: Планида, 2012. — 48 с.

Получено 20.01.13 □

Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа

И.И. Дедов, С.А. Бутрова, М.А. Берковская

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Сахарный диабет ассоциирован с повышенным риском развития онкологических заболеваний некоторых локализаций и умеренным увеличением онкологической смертности. Ведущая патогенетическая роль во взаимосвязи сахарного диабета и злокачественных заболеваний принадлежит хронической гиперинсулинемии, опосредуемой целым рядом молекулярных механизмов, подробно описанных в обзоре. Препараты, улучшающие чувствительность к инсулину и снижающие гиперинсулинемию (в первую очередь, метформин), обладают антиканцерогенным эффектом. Помимо опосредованного влиянием на инсулинорезистентность противоопухолевого действия, метформин способен напрямую подавлять рост и пролиферацию раковых клеток через стимуляцию АМФ киназы (АМПК). Антипролиферативный эффект метформина в отношении рака молочной железы и яичников подтвержден в целом ряде экспериментальных и клинических исследований. Показано, что присутствие/отсутствие определенных молекулярных признаков опухоли (например, повышенная экспрессия HER2 и/или активация p70S6K1) может определять терапевтический эффект метформина при лечении рака молочной железы. Для уточнения механизмов действия и эффектов метформина в онкологической практике проводится и/или планируется ряд исследований, в первую очередь, при всех подтипах рака молочной железы. Подтверждение противоопухолевой эффективности метформина будет способствовать расширению сферы его применения в практической медицине и, в частности, в клинической онкологии. *Ключевые слова:* сахарный диабет, рак, гиперинсулинемия, метформин.

Resume. Diabetes mellitus is associated with increased risk of several types of cancer, and also with increased cancer mortality. Chronic hyperinsulinemia plays the main pathogenetic role in this association, which is mediated by a number of molecular mechanisms, described in this issue. Drugs that increase insulin sensitivity and reduce hyperinsulinemia (metformin in the first place) display anticancer effect. Aside from the anticancer effect, mediated by reduction of insulin resistance, metformin may directly suppress cancer cells' growth and proliferation via stimulation of AMP kinase (AMPK). Antiproliferative action of metformin in breast and ovarian cancer is confirmed in a number of experimental and clinical trials. It's found out that therapeutic effect of metformin in treatment of breast cancer depends on the presence/absence of some molecular features of the tumor (for example, increased expression of HER2 and/or activation of p70S6K1). In order to specify mechanisms of action and effects of metformin in oncological practice several trials are being conducted or planned, most of all, in all subtypes of breast cancer. Confirmation of the anticancer effectiveness of metformin will promote an expansion of its use in clinical practice and in clinical oncology, particularly. *Keywords:* diabetes mellitus, cancer, hyperinsulinemia, metformin.

Большинство проведенных в последние десятилетия исследований возможных взаимосвязей сахарного диабета (СД) и онкологических заболеваний показало, что люди, страдающие сахарным диабетом, прежде всего, 2 типа, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований в большей степени, чем популяция в целом [7, 16, 23, 33, 39]. В первую очередь, в этой связи речь идет о раке печени, поджелудочной железы, эндометрия, колоректальном раке. Относительный риск (RR) развития этих новообразований, по данным большинства проспективных исследований, колеблется в пределах 1,2–2,5 [39].

Причем, как показал ряд метаанализов, наиболее высок риск развития рака печени и поджелудочной железы – двух ключевых органов, вовлеченных в метаболические нарушения при сахарном диабете. Так, при метаанализе, проведенном Н.В. El-Serag с соавт., было обнаружено, что СД был значимо ас-

социирован с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы в 9 из 13 проанализированных исследований типа случай-контроль (объединенное отношение шансов (ОШ) 2,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–3,5) и в 7 из 13 когортных исследований (объединенное ОШ 2,5; 95% ДИ 1,9–3,2). Полученные результаты сохраняли относительное постоянство в различных популяциях и различных географических регионах. Ассоциация диабета с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы была независима от употребления алкоголя и наличия вирусного гепатита в 10 исследованиях, учитывавших эти факторы [14].

Между злокачественными новообразованиями других локализаций (почки, молочная железа, мочевого пузыря, яичники) и СД отмечена лишь умеренная положительная взаимосвязь [39], но с учетом распространенности последнего (по данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 г. в мире зарегистрировано 285 млн больных СД), даже незначитель-

ное повышение онкологического риска может иметь существенные последствия для здоровья населения в целом.

Имеется также немало публикаций, свидетельствующих о том, что СД при раке определенной локализации повышает риск развития рецидивов, сочетается с его более злокачественным течением, повышает вероятность неблагоприятных исходов заболевания [39].

По данным метаанализа, проведенного В.В. Barone с соавт., общая смертность у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации, страдающих СД, была значимо выше (HR (hasard ratio) 1,41, 95% ДИ 1,28–1,55), чем у пациентов без него [5]. Что касается онкологической смертности, то только в 2 из 9 исследований, проанализированных авторами, была зарегистрирована значимая положительная ассоциация СД со смертностью от злокачественных новообразований [5]. Тем не менее, в своей работе S.V. Garstur и соавт. (2000 г.) при обследовании 35 658 человек (после статистических поправок на возраст, расовую принадлежность, индекс массы тела (ИМТ) и курение) зарегистрировали не только увеличение относительного риска смерти от рака поджелудочной железы у людей с повышенной гликемией, но и его прогрессивное увеличение по мере усугубления нарушений обмена глюкозы: при нарушенной толерантности к глюкозе относительный риск (RR) составлял 1,65, а при СД – 2,15 [18].

О связи сахарного диабета и злокачественных новообразований свидетельствует также и тот факт, что частота сахарного диабета 2 типа (СД2) у онкологических больных в среднем выше, чем в популяции в целом, и может достигать, по разным данным и с учетом возраста обследованных, 5–17% [39].

Механизмы реализации проканцерогенного действия сахарного диабета

Среди множества факторов и механизмов (возраст, пол, этническая принадлежность, длительность диабета, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, генетика и др.), которые потенциально могут способствовать инициации и/или прогрессированию канцерогенеза у больных СД2, большинство исследователей, в первую очередь, обращают внимание на значимость инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и избыточного веса [7, 8, 21, 39].

Реализация проканцерогенного воздействия инсулина может осуществляться посредством его активирующего влияния на сигнальные пути mTOR (mammalian target of rapamycin) через прямое или опосредованное циклической аденозин-монофосфат-зависимой протеинкиназой (АМФК) влияние на фосфорилирование белка TSC2 (tuberous sclerosis complex 2), известного также как туберин [20, 21]. Изменение активности mTOR, в свою очередь, может привести к усилению роста и пролиферации клеток. Действительно, как показали исследования, злокачественные опухоли человека часто характеризуются нарушением регуляции сигнальных путей, контролирующей активность mTOR. К примеру, такие характерные для рака мо-

лочной железы нарушения, как активация мутаций PIK3CA или снижение экспрессии опухолевого супрессора PTEN, могут приводить к неконтролируемому повышению активности mTOR и последующей трансляции mРНК факторов роста, ингибиторов апоптоза, активаторов клеточного цикла и факторов ангиогенеза, в совокупности приводящих к формированию и росту опухоли [20].

В условиях гиперинсулинемии инсулин может связывать и активировать рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), имеющий почти 80% гомологичность с инсулиновым рецептором и обладающий более сильной митогенной и трансформирующей активностью. Как показали результаты доклинических исследований, повышение экспрессии рецептора ИФР-1 может вызывать онкоген-зависимую клеточную трансформацию, формирование опухоли и ее метастазирование [20]. Инсулин снижает также уровень протеинов, связывающих ИФР-1, и таким образом способствует увеличению его свободной биологически активной фракции [39]. Многие раковые клетки несут на себе большое количество инсулиновых рецепторов, в основном их А-изоформ (ИР-А), активация которых сопровождается преимущественной стимуляцией митогенных эффектов. Связываясь с гиперэкспрессированным ИР-А, инсулин, таким образом, также может способствовать канцерогенезу [39]. Митогенная активность инсулина может быть усилена на клеточном уровне пострецепторными молекулярными механизмами, включая длительность активации рецептора инсулина, устойчивость комплекса инсулин-рецептор инсулина и внутриклеточную активацию инсулинового митогенного пути [13].

Среди других механизмов, влияющих на связь СД с неопластическими заболеваниями, немаловажную роль играет избыточное развитие жировой ткани в организме: более чем у 80% пациентов с СД2 имеется ожирение.

Ожирение рассматривается как самостоятельный фактор повышенного онкологического риска и как фактор, способный влиять на течение и прогрессирование опухолевого процесса [2, 38]. Однако реализация проканцерогенного действия ожирения определяется взаимодействием ряда общих и индивидуальных механизмов воздействия на опухолевый рост (например, возраст, локализация процесса) [1]. Так, ожирение является фактором риска развития рака молочной железы лишь у постменопаузальных женщин и не отражается на риске развития этого заболевания у женщин в репродуктивном возрасте. В отличие от рака молочной железы, ожирение повышает риск развития рака эндометрия как в репродуктивном, так и менопаузальном периоде.

Важнейшими общими механизмами, способствующими повышению онкологического риска у больных СД2, страдающих ожирением, кроме гиперинсулинемии (особенно типичной для абдоминального ожирения), являются гормональные нарушения.

Это, в первую очередь, гиперэстрогемия – абсолютная, обусловленная избыточной продукцией эстрогенов жировой тканью и/или относительная, об-

условленная повышением уровня активных свободных фракций эстрогена и эстрадиола в связи с уменьшением продукции в печени в условиях гиперинсулинемии глобулина, связывающего половые стероиды [10]. Наиболее тесная корреляция между ожирением, уровнем эстрогенов и частотой рака молочной железы отмечена у женщин в постменопаузе [39]. Причем в злокачественной трансформации маммарного эпителия определенное значение может играть локальная продукция эстрогенов жировой тканью самой молочной железы [31]. Андрогены, как яичникового, так и надпочечникового происхождения, продукция которых часто изменяется при ожирении, также могут иметь значение в формировании предрасположенности пациентов с ожирением к опухолевому росту.

Как полагают, в избытке секретируемые жировой тканью при ожирении адипоцитокينات — лептин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6 и др. — могут оказывать прямое влияние на опухолевые клетки, стимулируя их пролиферацию, инвазию и процессы ангиогенеза, что играет решающую роль в развитии и прогрессировании всех солидных опухолей. Адипоцитокينات могут также влиять на рост эстроген-зависимых опухолевых клеток, непосредственно стимулируя продукцию эстрогенов этими клетками. В частности, имеется немало исследований, в которых изучалась ассоциация между концентрацией лептина в крови и риском развития рака молочной железы [31, 35]. Ген лептина экспрессируется как в здоровой, так и в опухолевой ткани молочной железы, однако опухолевые клетки отличаются повышенной экспрессией лептина и его рецепторов. В исследованиях *in vitro* показано, что лептин может стимулировать пролиферацию нормальных и раковых клеток. Женщины с раком молочной железы имеют более высокие концентрации лептина в крови и его м-РНК в жировой ткани, по сравнению со здоровыми. Повышение продукции лептина опухолью расценивается как неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с наличием отдаленных метастазов и меньшей выживаемостью пациенток. Тем не менее, учитывая перекрестный дизайн цитируемых работ, прогностическое значение лептина в развитии рака молочной железы требует подтверждения в тщательно спланированных проспективных исследованиях. В исследованиях на культурах клеток продемонстрирована митогенная активность лептина в отношении как эстроген-позитивных, так и эстроген-негативных клеток рака молочной железы, а также способность влиять на ряд вторичных внутриклеточных мессенджеров, участвующих в регуляции пролиферации опухолевых клеток, и воздействие на экспрессию ароматазы, синтез эстрогенов и активацию их рецепторов [31]. Напротив, адипонектин оказывает протективное воздействие на эпителиальные клетки: в эксперименте добавление его в культуру раковых клеток молочной железы тормозит их пролиферацию и ускоряет апоптоз, тормозит разрастание сосудистой сети. Однако протективные эффекты этого адипоцитокина утрачиваются при ожирении из-за снижения его продукции жировой

тканью [11]. Имеются предположения, что некоторые адипоцитокينات могут иметь отношение к росту более агрессивных рецептор-негативных опухолей молочной железы [39].

Присущее СД и ожирению снижение в широком смысле противоопухолевой резистентности — сдвиги липидного спектра крови, измененная активность (гиперэкспрессия) синтетазы свободных жирных кислот, различный уровень гликемического контроля, гипергликемия, снижение внутриклеточной антиоксидантной защиты, митохондриальная дисфункция, провоспалительные и прокоагулянтные нарушения, низкая эффективность иммунной системы — может определять предрасположенность больных СД2 к опухолевому росту [1].

Поскольку гиперинсулинемия является одним из ведущих факторов, играющих роль в увеличении риска развития и прогрессировании онкологических заболеваний у пациентов с СД (*в частности, в последние два десятилетия проведено большое количество исследований, подтвердивших важную роль концентрации инсулина в развитии рака молочной железы*), есть основания ожидать, что препараты, влияющие на инсулинорезистентность и гиперинсулинемию при сахарном диабете, могут влиять на эту связь.

Влияние сахароснижающих препаратов на онкологическую заболеваемость больных сахарным диабетом

Большой интерес вызывает изучение возможностей снижения заболеваемости и смертности от рака при применении пероральных сахароснижающих средств, способствующих уменьшению выраженности гиперинсулинемии.

Действительно, ряд недавних проведенных обсервационных исследований показал, что терапия метформином, который около 50 лет применяется в качестве средства для лечения СД2 и сегодня является препаратом первой линии в терапии этого заболевания, ассоциирована со снижением риска развития злокачественных новообразований у больных СД2.

В 2005 г. J.M. Evans и соавт. опубликовали результаты пилотного исследования типа случай-контроль с участием 314 127 пациентов с СД2, длительностью заболевания $8,5 \pm 6,4$ года. Авторы продемонстрировали, что применение метформина сочеталось со снижением риска развития злокачественных новообразований — нескорректированное отношение шансов (OR) составило 0,86 (95% ДИ 0,73–1,02); и обратили внимание на обратную зависимость риска развития рака от общей дозы метформина, полученной за период лечения [15].

В 2006 г. в журнале *Diabetes Care* S.L. Bowker и соавт. представили результаты популяционного ретроспективного когортного исследования, включившего 10 309 пациентов с СД2, получавших препараты сульфонилмочевины или метформин. Средний возраст пациентов — $63,4 \pm 13,3$ года, средний период наблюдения — $5,4 \pm 1,9$ лет. В исследовании участвовали пациенты с СД2, впервые получавшие сахароснижающую терапию — препараты сульфонилмочевины или

метформин; в возрасте не моложе 30 лет на момент первичного назначения данных препаратов; период постоянного приема сахароснижающих препаратов составлял не менее 1 года в течение периода наблюдения [7].

Обследуемые были разделены на группы в соответствии с получаемой сахароснижающей терапией. В группу метформина ($n=6969$) были включены пациенты, получавшие не только монотерапию метформином, но и комбинированную сахароснижающую терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином (82,4%). Препараты сульфонилмочевины получали 3340 пациентов. В обеих группах исследования регистрировалось добавление инъекций инсулина к проводимой пероральной сахароснижающей терапией; инсулинотерапия была включена в многовариантные статистические модели в качестве коварианты.

Первичным исходом исследования являлась смерть, ассоциированная со злокачественным новообразованием. Для оценки относительного риска (hazard ratio, HR) ассоциированной со злокачественным заболеванием смерти использовалась многофакторная регрессионная модель Кокса с поправками на возраст, пол, инсулинотерапию и выраженность хронических заболеваний.

В группе больных, получавших монотерапию препаратами сульфонилмочевины, ассоциированная со злокачественным заболеванием смертность составила 4,9% (162 из 3340), в группе получавших метформин – 3,5% (245 из 6969), с добавлением инсулинотерапии – 5,8% (84 из 1443). После многовариантной статистической обработки было установлено, что среди пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, уровень ассоциированной со злокачественным заболеванием смертности был выше, чем среди больных, получавших метформин (уточненный HR 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6; $p=0,012$). Среди пациентов, получавших инсулинотерапию, уточненный HR смерти, ассоциированной со злокачественным новообразованием, составил 1,9 (95% ДИ 1,5–2,4; $p<0,0001$).

Полученные результаты исследования позволили авторам прийти к заключению о том, что:

- у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины или инсулин, онкологический риск смерти значимо выше, чем у пациентов, принимавших метформин;
- инсулинотерапия ассоциирована с большим увеличением риска смерти, связанной со злокачественными заболеваниями (90% относительное повышение риска), чем прием препаратов сульфонилмочевины (30% относительное повышение риска);
- метформин оказывал дозозависимый эффект в отношении снижения риска смерти, ассоциированной со злокачественными заболеваниями.

Однако остался неясным вопрос о том, как при статистической обработке данных учитывалось наличие инсулинотерапии. Исследователи не учитывали также типы, агрессивность опухолей и эффективность проводимой противоопухолевой терапии. В работе не проводилась статистическая поправка на курение, индекс массы тела и степень компенсации углеводного об-

мена. Поэтому, по мнению авторов, несмотря на привлекательность полученных данных, они должны расцениваться как гипотетические; и, несомненно, требуют дальнейших исследований для выяснения того, является ли изменение риска смертности на фоне сахароснижающей терапии результатом протективных свойств метформина или же неблагоприятных эффектов препаратов сульфонилмочевины или инсулина.

В 2010 г. G. Landman, N. Kleefstra и соавт. опубликовали результаты проведенного в Нидерландах 10-летнего обсервационного проспективного исследования (ZODIAC-16) влияния метформина на смертность от злокачественных новообразований (типы, агрессивность и эффективность специфической терапии не учитывались) больных СД2 с участием 1353 пациентов. Было также отмечено, что прием метформина способствует снижению онкологической смертности (рис 1.). Этот эффект был тем выше, чем больше была суточная доза метформина. При сравнении полученных значений с показателями онкологической смертности в общей популяции Нидерландов было продемонстрировано, что у пациентов с СД2, не получавших метформин, онкологическая смертность была выше, чем в общей популяции, тогда как смертность у пациентов, получавших лечение метформином, была сопоставима с таковой в общей популяции [26].

Механизмы реализации антиканцерогенных эффектов метформина

Многолетняя клиническая практика применения метформина у пациентов с СД2 показала, что препарат, являясь сенситайзером инсулина, обладает множеством плейотропных эффектов: способствует снижению гликемии, оказывает антитромботические, противовоспалительные, антиоксидантные эффекты; положительно воздействует на липидный профиль, эндотелиальную дисфункцию и др.

В 2001 г. G. Zhou с соавт. показали, что метформин является активатором циклической аденозин-монофосфатзависимой протеинкиназы (АМФК), являющейся ключевым клеточным сенсором энергообеспечения и регулятором деления клеток [42]. Активация АМФК вовлечена в реализацию нормализующего воздействия метформина на инсулинорезистентность и снижение гиперинсулинемии. Показано, что этот фермент оказывает двойное супрессорное воздействие на mTOR (mammalian target of rapamycin) – посредством фосфорилирования TSC2 и регуляторного белка, ассоциированного с mTOR (regulatory associated protein of mTOR, raptor) [20], играющего ключевую роль в регуляции роста клеток и их энергетического метаболизма; АМФК также регулирует белок LKB1 – известный опухолевый супрессорный протеин, утрата функции которого может способствовать развитию рака молочной железы и некоторых других опухолей [36]. Активация АМФК приводит к угнетению пролиферации как злокачественных, так и доброкачественных клеток, вследствие подавления клеточного цикла и белковой синтеза [25, 37, 40], что и может объяснить противоопухолевый эффект метформина [7, 8, 15, 20, 21].

Экспериментальные и клинические исследования антинеопластической активности метформина

Преclinical исследования

Предположение о том, что метформин способен контролировать клеточный цикл и синтез белка в клетках, было подтверждено результатами ряда преclinical исследований. Так, Ben Sahra I. и соавт. в исследованиях *in vitro* и *in vivo* (на экспериментальных животных) продемонстрировали, что метформин значимо и дозозависимо тормозит пролиферацию клеток рака простаты, молочной железы и прямой кишки, однако оказывает лишь умеренное антипролиферативное воздействие на неопухольевые клетки [6]. В исследовании M. Zakikhani и соавт. метформин приводил к практически полному блокированию пролиферации и белкового синтеза в культурах клеток рака молочной железы [41]

Н.А. Hirsch и соавт., изучая действие метформина *in vivo*, имплантировали мышам онкогенно-трансформированные эпителиальные клетки молочной железы человека и проводили лечение метформином или метформином в сочетании с противоопухольевым препаратом доксорубицином. Было выяснено, что только при комбинированном лечении наблюдалось исчезновение опухолей и не развивались рецидивы в течение 2 месяцев наблюдения [22]. По мнению авторов, требуются дальнейшие изыскания в этом направлении и особенно в изучении влияний комбинированного применения метформина и антрациклинов на другие типы раковых клеток, а также совместного применения метформина с другими противоопухольевыми препаратами.

В исследованиях на грызунах было показано, что метформин предотвращает развитие злокачественных новообразований у крыс, подвергающихся воздействию канцерогенов, а также приводит к отсрочке появления рака молочной железы у трансгенных мышей с внесенным в геном онкогеном HER2 [37]. Ряд экспериментальных исследований также подтвердил, что метформин подавляет рост клеток рака молочной железы и этот эффект осуществляется за счет активации АМФК и, таким образом, торможения сигнального пути mTOR [20, 21, 24, 25, 37].

Представляет интерес работа W.H. Gotlieb и соавт., опубликованная в 2008 г. в журнале *Gynecologic Oncology*, в которой изучали противоопухольевую активность метформина при эпителиальном раке яичников *in vitro*, а также ее взаимосвязь с активацией АМФК и последующего сигнального механизма [21]. Установлено, что метформин значимо подавляет клеточный рост в культурах клеток рака яичника (линии OVCAR-3 и OVCAR-4), причем данный эффект положительно ассоциирован с дозой и временем воздействия препарата. Более того, было зарегистрировано, что коинкубация клеток с метформином и цисплатином приводит к значимому увеличению цитотоксичности, по сравнению с действием каждого из этих агентов по-отдельности. При изучении механизмов, обуславливающих антипролиферативный эффект метформина, было выяснено, что препарат вызывает

дозозависимую активацию АМФК. Более того, активация данного фермента была ассоциирована со снижением фосфорилирования p70S6K и S6K, последующим уменьшением трансляции мРНК и белкового синтеза. Антипролиферативный эффект метформина отчасти нивелировался при предварительной инкубации клеток с ингибитором АМФК [21]. Таким образом, результаты представленной работы показали прямой противоопухольевый эффект метформина при эпителиальном раке яичника *in vitro*, ассоциированный с активацией АМФК и последующим подавлением белкового синтеза.

Метформин и рак молочной железы

Получение сведений о том, что терапия метформином может оказывать превентивный эффект в отношении развития раковых заболеваний у больных СД, а также результаты экспериментальных работ инициировали проведение продолжительных клинических исследований по изучению влияния метформина на течение рака молочной железы.

В этом смысле представляют интерес результаты, опубликованные S. Jiralerspong и соавт. в 2008 г. [24]. Предположив, что антипролиферативный эффект метформина может повышать эффективность неoadьювантной терапии у пациенток с СД и раком молочной железы, исследователи провели лечение 2529 пациенток, получавших неoadьювантную терапию по поводу рака молочной железы. Пациентки были разделены на группы: без сахарного диабета, с сахарным диабетом, принимавшие метформин во время неoadьювантной терапии; с сахарным диабетом, не принимавшие метформин во время неoadьювантной терапии. Патологический полный ответ (pathologic complete response, pCR) определялся при отсутствии остаточной опухолевой ткани в молочной железе и лимфатических узлах. Выживаемость без рецидива и общая выживаемость оценивались с помощью кривых Каплана-Майера.

Среди включенных в исследование пациенток (возраст от 21 до 87, медиана 49 лет) были 2374 (94%) женщины без СД, 68 (2,7%) страдали СД и получали метформин во время неoadьювантной терапии, 87 (3,4%) пациенток страдали СД2, но не принимали метформин. У 1513 (60%) пациенток имелся рак I–II стадий, у 1004 (40%) – III стадии. Рецепторы к эстрогенам обнаружены в 64% опухолей, и в 25% были HER2-положительными. Факторы, влияющие на прогноз заболевания, в целом не отличались между тремя группами, за исключением большего процента представительниц белой расы и женщин в пременопаузе среди пациенток без СД2. Патологический полный ответ отмечался у 16% пациенток без диабета, 24% пациенток, принимавших метформин, и у 8% пациенток с СД2, не получавших метформин (p=0,03). Выживаемость без рецидива в трех группах статистически не различалась (p=0,84). Трехлетняя общая выживаемость у пациенток без СД была значимо выше (85,9%), по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с СД2, принимавших метформин (80,9%), и у пациенток с СД2, не принимавших

данный препарат (77,6%), ($p=0,02$). После поправок на стадию заболевания, наличие рецепторов к эстрогенам и HER2-позитивность, расовую принадлежность и менопаузальный статус, отношение шансов развития рСР составило 1,32 (95% ДИ 0,69–2,51; $p=0,08$) для пациенток с СД2, принимавших метформин, и 0,45 (95% СІ 0,20–1,02; $p=0,03$) для пациенток с сахарным диабетом, не принимавших метформин, по сравнению с пациентками без СД [24].

Таким образом, было показано, что у пациенток с СД2, получавших неoadъювантную терапию по поводу рака молочной железы и принимавших одновременно с ней метформин, частота рСР была выше, чем у пациенток с СД, не получавших метформин одновременно с неoadъювантной терапией.

По мере изучения эффектов метформина у больных СД2, страдающих раком молочной железы, были получены интересные данные, касающиеся эффективности его применения в отношении течения опухолевого процесса в зависимости от подтипов рака молочной железы.

Исследования также показали, что наличие/отсутствие определенных молекулярных признаков опухоли определяет альтернативные ответы на метформин-содержащие схемы противоопухолевой терапии. Впоследствии это предположение было подкреплено в исследованиях, посвященных анализу дифференциальных эффектов метформина по отношению к спонтанному или индуцированному онкопротеином HER2 (erbB-2) росту опухолей в экспериментальных животных моделях.

Метформин и HER-2-позитивные опухоли молочной железы

Анисимов В.Н. и соавт. впервые показали, что системное применение метформина приводит к увеличению продолжительности жизни у трансгенных самок мышей (линия FVB/N) с внесенным в геном онкогеном HER2 (erbB-2). Лечение метформином приводило к отсрочке появления опухолей молочной железы, а в случае развития опухолей они были меньше по размеру, по сравнению с опухолями в группе трансгенных мышей, не получавших метформин [3]. Исследователями был сделан вывод о том, что метформин не влияет на частоту развития аденокарцином молочной железы, однако увеличивает латентный период и снижает множественность опухолей, а следовательно, может быть эффективным на ранних этапах опухолевой прогрессии. В последующем исследовании той же группы ученых было продемонстрировано, что длительное лечение метформином самок беспородных мышей значительно продлевало среднюю и максимальную продолжительность их жизни. Однако и в данном (HER2-независимом) случае метформин не влиял на частоту возникновения спорадического рака молочной железы [4]. Результаты описанных исследований позволяют предположить, что онкопротеин HER2 является ключевой клеточной мишенью в механизме противоопухолевого действия метформина.

В связи с этим А. Vazquez-Martin и соавт. провели исследование, посвященное изучению подавляющих

эффектов метформина по отношению к экспрессии HER2 и молекулярных механизмов, лежащих в основе метформининдуцированной даунрегуляции HER2 в культуре клеток рака молочной железы человека [37].

Авторы показали, что метформин подавляет экспрессию онкопротеина HER2 в клетках рака молочной железы, причем повышенная экспрессия HER2 усиливает метформин-индуцированное подавление роста раковых клеток. Было продемонстрировано, что подавление экспрессии HER2 под действием метформина в основном опосредовано способностью препарата блокировать активацию mTOR эффектора p70S6K1 и не зависит от активации АМФК под действием данного препарата. Исходя из полученных результатов, был сделан вывод о том, что подавление экспрессии HER2 под действием метформина опосредовано, главным образом, блокированием сигнального пути mTOR/p70S6K1.

Таким образом, изложенные результаты настоящего исследования подтвердили гипотезу о том, что онкопротеин HER2 является ключевой клеточной мишенью противоопухолевого действия метформина, и позволили заключить, что метформин может проявлять протективный эффект в основном в отношении HER2-позитивных опухолей молочной железы, не оказывая существенного влияния на возникновение и рост HER2-негативных типов рака.

Принимая во внимание, что активация AMPK ассоциирована с подавлением сигнального пути mTOR, авторы утверждают, что анти-HER2 эффект метформина связан с mTOR эффектором p70S6K1, подавление активности которого является ключевым клеточным механизмом, опосредующим метформин-индуцированное подавление экспрессии HER2. Однако в данном случае снижение уровня HER2 под действием метформина можно рассматривать как составляющую часть общего снижения белкового синтеза вследствие подавления p70S6K1. Каким же образом метформин-индуцированное подавление mTOR/p70S6K1-регулируемого общего белкового синтеза может преимущественно касаться синтеза онкопротеина HER2? В нескольких предшествующих исследованиях, действительно, было показано, что терапия рака молочной железы с использованием метформина приводит к преимущественному снижению трансляции специфических подтипов мРНК, содержащих высокоструктурированные 5'-нетранслируемые участки. Принадлежит ли мРНК HER2 к данному подклассу мРНК, регулируемого mTOR/p70S6K1, и является ли, в связи с этим, наиболее подверженной подавляющему влиянию метформина, остается предметом дополнительных исследований.

Нужно отметить, что обнаруженное подавляющее действие метформина на экспрессию онкопротеина HER2 не только объясняет ранее малоизученный аспект его действия, вызывающий снижение заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований пациентов с СД2, но и позволяет предположить, что присутствие/отсутствие определенных молекулярных признаков опухоли (например, повышенная экспрессия HER2 и/или активация p70S6K1) может влиять на терапевтическую эффективность лечения

рака молочной железы у пациентов с СД2, принимающих метформин.

Метформин и трехнегативный рак молочной железы

Одним из фенотипов, трудно поддающихся лечению, является так называемый трехнегативный (ТН) рак, составляющий около 10–15% от всех случаев рака молочной железы. Эти опухоли характеризуются отсутствием рецепторов к эстрогенам и прогестерону и недостаточной высокой экспрессией/амплификацией HER2; развиваются чаще в молодом возрасте и имеют агрессивное течение с ранним висцеральным метастазированием [25]. В настоящее время стандартом лечения такого фенотипа рака молочной железы является цитотоксическая химиотерапия. Несмотря на достаточно хороший терапевтический эффект химиотерапии, основанный на применении антрациклина и таксана, общая выживаемость таких пациенток остается существенно ниже, чем при других фенотипах рака молочной железы, вероятно, вследствие высокой смертности среди тех, у кого данная терапия оказывается неэффективной. Очевидно, что для лечения ТН рака молочной железы требуется разработка новых терапевтических подходов

В статье В. Liu и соавт. в первом номере Cell Cycle за июль 2009 г. [30] представлены интересные данные о возможной эффективности применения метформина при лечении ТН рака молочной железы. Как указано выше, в ряде исследований был показан относительно дифференциальный противоопухолевый эффект метформина в культурах клеток рака молочной железы различных клеточных линий. Исследование, проведенное В. Liu и соавт., в свою очередь, продемонстрировало специфическое воздействие метформина на клеточную пролиферацию в культуре клеток ТН рака молочной железы. Оказалось, что ТН рак является более чувствительным к антипролиферативному действию метформина, по сравнению с другими типами рака молочной железы. В клетках ТН рака метформин блокирует клеточный цикл, снижая уровень циклинов D1 и E. Кроме того, он запускает апоптоз посредством как внутренних, так и внешних механизмов. Причем активация апоптоза под действием метформина характерна только для ТН рака молочной железы, поскольку не была продемонстрирована в исследованиях на культурах других клеточных линий.

В исследовании показано, что метформин оказывает подавляющее действие на основные сигнальные пути клеточного роста, опосредованные рецептором эпителиального фактора роста (epithelial growth factor receptor, EGFR), MAP и В-киназами [30].

Таким образом, результаты исследования В. Liu и соавт. обращают внимание на возможную эффективность метформина при лечении ТН рака молочной железы. Однако, ряд вопросов требует дальнейшего изучения, в частности, что касается механизмов индукции апоптоза клеток ТН рака и торможения EGFR-опосредованного действия под влиянием метформина, а также являются ли пациентки с избыточной массой тела/ожирением (для которых ТН рак наиболее типичен) более чувствительными к противоопухолевому

действию метформина из-за его влияния на гиперинсулинемию или подавления сигнального пути mTOR.

В то же время, в литературе имеются сообщения о результатах исследований *in vivo*, согласно которым, терапия метформином при наличии эстрогеннегативного рака молочной железы может приводить к инициации и усилению ангиогенеза и опухолевой прогрессии [37].

Заключение и перспективы

Таким образом, как СД, так и злокачественные заболевания, характеризующиеся высокой распространенностью, относительно длительным периодом течения и требующие дорогостоящего лечения, оказывают существенное влияние на общественное здоровье. Изучение и понимание взаимосвязей между СД, его терапией и канцерогенезом особенно важно для оптимизации профилактики и лечения этих заболеваний.

В 2010 г. в журнале Diabetes Care был опубликован консенсус «Диабет и Рак», отражающий мнение экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Американского противоракового общества (American Cancer Society) [19]. В выводах и рекомендациях консенсуса, в частности, говорится:

- недавние, хотя и ограниченные данные свидетельствуют о том, что применение метформина ассоциировано со снижением риска развития рака, а экзогенного инсулина — с его повышением. Для подтверждения данных ассоциаций необходимы дальнейшие исследования;
- при назначении сахароснижающей терапии пациентам с СД риск развития рака не должен являться основополагающим фактором, определяющим выбор того или иного лекарственного препарата. В отдельных случаях, при наличии очень высокого риска возникновения злокачественных новообразований (или рецидива новообразований определенных локализаций), данный аспект проблемы может требовать более пристального рассмотрения.

В целом, по мнению авторов, в отношении взаимосвязи СД и злокачественных новообразований остается много нерешенных вопросов. В частности, учитывая тот факт, что большинство пациентов с СД2 получают комбинированную сахароснижающую терапию, возможность установления независимого влияния того или иного сахароснижающего препарата на онкологический риск в долгосрочных проспективных исследованиях крайне ограничена.

Тем не менее, как свидетельствуют накопленные на сегодняшний день сведения, метформин может оказывать благоприятное воздействие на реализацию проканцерогенного влияния сахарного диабета, эффективность неoadьювантной терапии и онкологическую смертность.

Для дальнейшего уточнения механизмов действия, точек приложения и биологических эффектов метформина в онкологической практике проводятся и/или планируются исследования в различных клинических направлениях онкологии и, особенно, при всех подти-

пах рака молочной железы. Основная направленность этих исследований [20] представлена ниже.

Исследования в «окне возможности». В исследованиях данного дизайна пациенткам с впервые выявленным операбельным раком молочной железы проводится исходная биопсия, а затем назначается метформин в различных дозах или плацебо на короткий срок (2–6 нед); затем проводится хирургическое лечение с гистологическим исследованием удаленной опухолевой ткани. Основной целью таких исследований является определение способности метформина в различных дозах воздействовать на уровень тканевых и сывороточных маркеров опухолевого роста и установление минимальной эффективной дозы для такой модуляции. В настоящее время во всем мире проводится, по крайней мере, пять исследований подобного дизайна.

Рандомизированные исследования неоадьювантной терапии II фазы. В исследованиях данного типа пациентки рандомизируются на получающих полный курс неоадьювантной системной терапии в комбинации с метформином или без него. Целью таких исследований является выяснение наличия преимуществ комбинации стандартной неоадьювантной терапии с метформином. При этом проводится оценка клинических и патоморфологических исходов, а также динамики содержания тканевых и сывороточных биомаркеров и корреляции полученных изменений с исходами. Однако несмотря на рандомизацию, эти исследования позволяют только создать базу для отбора пациенток для проведения подтверждающих исследований III фазы и не могут дать определенных ответов на клинические вопросы. В настоящее время ряд таких исследований проводится или планируется, при этом особое внимание уделяется набору пациенток с гормон- или HER2-позитивными опухолями молочной железы.

Исследования I–II фаз при метастатическом поражении. Подобные исследования необходимы для определения пределов токсичности, безопасности и эффективности отдельных препаратов или их комбинаций. В настоящее время проводятся два подобных исследования. В первом участвуют пациентки с ожирением и метастатическим гормон-позитивным раком молочной железы, получающие комбинированную терапию экземестаном и авандаметом (метформин+росиглитазон). Во втором исследовании изучается комбинация метформина с ингибитором mTOR темсиролимусом.

Рандомизированные, плацебо-контролируемые испытания III фазы. Такие исследования имеют превентивную или терапевтическую направленность. В терапевтическом направлении Национальный институт рака Канады (the National Cancer Institute of Canada) планирует проведение исследования MA-32: рандомизированное исследование эффективности метформина, по сравнению с плацебо, при раке молочной железы ранней стадии. Планируется участие 3582 пациенток, рандомизированных на получающих метформин в дозе 850 мг в сутки в течение 5 лет или плацебо. Пациентки будут стратифицированы

по гормонально-рецепторному статусу, статусу HER2 и применению химиотерапии. Первичным исходом будет считаться выживание без инвазии опухоли. Параллельно планируется проведение крупного рандомизированного исследования неоадьювантной терапии при раннем раке молочной железы. Пациентки будут рандомизированы для проведения шести циклов доцетаксела, доксорубина и циклофосфида (TAC) в комбинации с метформином или без него. Первичным исходом будет считаться патологический полный ответ.

В настоящее время отсутствуют данные о минимальной дозе метформина, необходимой для осуществления его антипролиферативного эффекта, а также о долгосрочной безопасности его применения у пациентов без СД2, что также требует проведения исследований в этом направлении.

Важными являются исследования, направленные на выявление адекватных биомаркеров-предикторов, определяющих чувствительность опухолей к специфической терапии. В настоящее время на доклиническом уровне проводится несколько исследований возможных биомаркеров, ассоциированных с механизмом действия метформина. К таким потенциальным маркерам относятся компоненты сигнальных путей рецептора ИФР-1, АМФК, PI3K/Akt/mTOR, а также такие метаболические маркеры, как инсулин, С-пептид и лептин.

Заслуживают внимания проводимые в настоящее время в Италии два рандомизированных контролируемых клинических испытания (РКИ). Первое – исследование Plotina по первичной профилактике рака молочной железы – проводится Итальянским национальным институтом рака (the Italian national Cancer Institute) в Риме [34]. Целью исследования является оценка эффективности метформина в первичной профилактике рака молочной железы и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Участники исследования рандомизированы на группы лечения (получающие метформин в дозе 850 мг 2 раза в день) и плацебо. В исследование включены женщины в постменопаузе в возрасте от 45 до 74 лет. Критериями включения, помимо возраста и постменопаузы, также является окружность талии более 88 см в сочетании с хотя бы одним из компонентов метаболического синдрома:

- повышение концентрации глюкозы в плазме >110 мг/дл;
- повышение уровня триглицеридов >150 мг/дл;
- снижение уровня ХС-ЛПВП <50 мг/дл;
- артериальная гипертензия (систолическое АД >130 мм рт.ст. или диастолическое АД >85 мм рт.ст.).

Второе РКИ проводится в Итальянском национальном институте рака (the Italian national Cancer Institute) в Милане [34]. Исследование идентично проводимому в Риме по критериям включения/исключения, числу включаемых участников, исходам и другим методологическим аспектам. Отличительным признаком этого исследования является элемент диетотерапии, которая включает в себя снижение потребления высококалорийной пищи и продуктов с высоким гликемическим

индексом, а также увеличение потребления овощей. Диетотерапия, кроме того, сочетается с ежедневной 30-минутной физической активностью. Участники рандомизированы на группы метформина и модификации образа жизни.

Оба исследования предполагают гистологически подтвержденную верификацию рака молочной железы сразу после включения в исследование и в конце периода наблюдения. При общей численности выборки 16 000 женщин постменопаузального возраста в течение 5 лет исследования было выявлено 325 случаев рака молочной железы.

Помимо рака молочной железы, оценивается частота возникновения больших сердечно-сосудистых событий (в первую очередь, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, реваскуляризирующих операций — шунтирования или ангиопластики — и внезапной смерти). За период наблюдения среди участниц исследования было зарегистрировано 260 случаев летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Ожидается, что результаты двух описанных исследований помогут научному сообществу в изучении

потенциальной роли метформина в терапии рака молочной железы.

В отделе генетики и профилактики рака Европейского института онкологии планируется проведение прехирургического, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования II фазы с целью изучения действия метформина на пролиферацию опухолевых клеток у женщин, страдающих раком молочной железы, которым планируется хирургическое лечение. Планируется включение 100 женщин с гистологически подтвержденным раком молочной железы, которые будут рандомизированы на две группы — получающие метформин (по 850 мг 2 раза в день) или плацебо — в течение 28 ± 7 дней до оперативного лечения для оценки воздействия препарата на пролиферацию опухоли, оцениваемую по индексу пролиферации Ki-67.

Подтверждение эффективности метформина в отношении пролиферации опухолевых клеток будет способствовать проведению дальнейших клинических исследований в этом направлении и, несомненно, расширит сферы его применения в практической медицине, и в частности в клинической онкологии.

Литература

1. Бернштейн Л.М. Ожирение и онкологические заболевания: старая проблема в новом свете // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1(6). — С. 42–47.
2. Adami H.O., Trichopoulos D. Obesity and mortality from cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — № 348. — P. 1623–1624.
3. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egorin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Kovalenko I.G., Poroshina T.E., Semenchenko A.V., Provinciali M., Re F., Franceschi C. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Exp Gerontol*. — 2005. — № 40(8–9). — P. 685–693.
4. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egorin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Tyndyk M.L., Yurova M.V., Kovalenko I.G., Poroshina T.E., Semenchenko A.V. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // *Cell Cycle*. — 2008. — № 7(17): 2769–2773.
5. Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F., Peairs K.S., Stein K.B., Derr R.L., Wolff A.C., Brancati F.L. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. — 2008. — № 300(23). — P. 2754–64.
6. Ben Sahara I., Laurent K., Loubat A., Giorgetti-Peraldi S., Colosetti P., Auberger P., Tanti J.F., Le Marchand-Brustel Y., Bost F. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect *in vitro* and *in vivo* through a decrease of cyclin D1 level // *Oncogene*. — 2008. — № 27(25). — P. 3576–3786.
7. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care*. — 2006. — № 29(2). — P. 254–258.
8. Cazzaniga M., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A., Decensi A. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. — 2009. — № 18(3). — P. 701–705.
9. Chong C.R., Chabner B.A. Mysterious Metformin // *The Oncologist*. — 2009. — № 14. — P. 1178–1181.
10. Cleary M.P., Grossmann M. E. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection // *Endocrinology*. — 2009. — № 150. — P. 2537–2542.
11. Cleary M.P., Ray A., Rogozina O.P., Dogan S., Grossmann M.E. Targeting the adiponectin: leptin ratio for postmenopausal breast cancer prevention // *Frontiers in Bioscience*. — 2009. — № 1. — P. 329–357.
12. Coughlin S.S., Calle E.E., Teras L.R., Petrelli J., Thun M.J. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults // *Am J Epidemiol*. — 2004. — № 159(12). — P. 1160–1167.
13. De Meyts P., Christoffersen C.T., Urso B., Wallach B., Gronskov K., Yakushiji F., Shymko R.M. Role of the time factor in signaling specificity: application to mitogenic and metabolic signaling by the insulin and insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinases // *Metabolism*. — 1995. — № 44. — P. 2–11.
14. El-Serag H.B., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2006. — № 4. — P. 369–680.
15. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*. — 2005. — № 330(7503). — P. 1304–1305.
16. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis // *JAMA*. — 1995. — № 273(20). — P. 1605–1609.
17. Folsom A.R., Anderson K.E., Sweeney C., Jacobs D.R.Jr. Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer // *Gynecologic Oncology*. — 2004. — № 94. — P. 740–745.
18. Gapstur S.M., Gann P.H., Lowe W., Liu K., Colangelo L., Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality // *Journal of the American Medical Association*. — 2000. — № 283. — P. 2552–2558.
19. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., Bergsten R.M., Gapstur S.M., Habel L.A., Pollak M., Regensteiner J.G., Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report // *Diabetes Care*. — 2010. — № 33(7). — P. 1674–85.
20. Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer // *Clin Cancer Res*. — 2010. — № 16(6). — P. 1695–1700.
21. Gottlieb W.H., Saumet J., Beauchamp M.C., Gu J., Lau S., Pollak M.N., Bruchim I. *In vitro* metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer // *Gynecol Oncol*. — 2008. — № 110(2). — P. 246–250.
22. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tsihli P.N., Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res*. — 2009. — № 69(19). — P. 7507–7511.
23. Hjalgrim H., Frisch M., Ekbohm A., Kyvik K.O., Melbye M., Green A. Cancer and diabetes — follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients // *J Intern Med*. — 1997. — № 241(6). — P. 471–475.
24. Jiralerspong S., Giordano S.H., Meric-Bernstam F., Barnett C.M., Kau S., Hung M.C., Hortobagyi G.N., Gonzalez-Angulo A.M. The effects of metformin on pathologic complete response (pCR) rates in diabetic breast cancer (BC) patients receiving neoadjuvant systemic therapy (NST) // *ASCO Annual Meeting*. — 2008. — № 528.
25. Jiralerspong S., Gonzalez-Angulo A.M., Hung M.C. Expanding the arsenal: metformin for the treatment of triple-negative breast cancer? // *Cell Cycle*. — 2009; 8(17). — P. 2681.
26. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // *Diabetes Care*. — 2010. — № 33(2). — P. 322–326.
27. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis // *International Journal of Cancer*. — 2007. — № 121. — P. 856–862.

28. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – № 97. – P. 1679–1687.
29. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B., McLaughlin J.R., Hux J.E. The impact of diabetes on survival following breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2008. – № 109. – P. 389–395.
30. Liu B., Fan Z., Edgerton S.M., Deng X.S., Alimova I.N., Lind S.E., Thor A.D. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // *Cell Cycle*. – 2009. – № 8(13). – P. 2031–2040.
31. Macciò A., Madeddu C., Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives // *Obes Rev*. – 2009. – № 10(6). – P. 660–670.
32. Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Haller D.G., Mayer R.J., Macdonald J.S., Benson A.B. III, Fuchs C.S. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – № 21. – P. 433–440.
33. Michels K.B., Solomon C.G., Hu F.B., Rosner B.A., Hankinson S.E., Colditz G.A., Manson J.E.; Nurses' Health Study. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26(6). – P. 1752–1758.
34. Muti P., Berrino F., Krogh V., Villarini A., Barba M., Strano S., Blandino G. Metformin, diet and breast cancer: an avenue for chemoprevention. Letter to the Editor // *Cell Cycle*. – 2009. – № 8(16). – P. 2661.
35. Rose D.P., Gilhooly E.M., Nixon D.W. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin // *Int J Oncol*. – 2002. – № 21. – P. 1285–92.
36. Shackelford D.B., Shaw R.G. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression // *Nat Rev cancer*. – 2009. – № 9(8). – P. 563–75.
37. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreras C., Menendez J.A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells // *Cell Cycle*. – 2009. – № 8(1). – P. 88–96.
38. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Frittitta L., Vigneri R. Obesity and cancer // *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. – 2006. – № 16. – P. 1–7.
39. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vignery R. Diabetes and cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2009. – № 16(4). – P. 1103–1123.
40. Wright J.L., Stanford J.L. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study // *Cancer Causes Control*. – 2009. – № 20(9). – P. 1617–1622.
41. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G., Sonenberg N., Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells // *Cancer Res*. – 2006. – № 66(21). – P. 10269–10273.
42. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M.F., Goodyear L.J., Moller D.E. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J Clin Invest*. – 2001. – № 108(8). – P. 1167–1174.

Дедов И.И.	академик РАН и РАМН, директор ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: dedov@endocrincentr.ru
Бутрова С.А.	к.м.н., в.с.н. отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: butrova42@mail.ru
Берковская М.А.	аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: abaita@rambler.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-83-89

Применение метформина – целевая метаболическая терапия в онкологии

О.П. Шатова, Д.С. Каплун, И.И. Зинкович

«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ДонНМУ), Донецк, Украина
Для корреспонденции: shatova.op@gmail.com

Резюме: Общеизвестно широкое применение метформина для лечения сахарного диабета II типа. Однако в многочисленных эпидемиологических исследованиях было показано, что больные, принимавшие метформин, реже болели раком различной локализации и имели лучший прогноз по выживаемости. Многие исследователи считают метформин таргетным метаболическим препаратом, который имеет множество целей: действует на митохондрии, влияет на внутриклеточный сигналинг, блокирует каналы, тормозит образование эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста, снижает уровень витаминов, вовлеченных в синтез нуклеотидов и аминокислот и пр. Также установлено, что метформин относится к группе «метабостемных» препаратов, то есть действует на раковые стволовые клетки, блокируя их деление. Нами проведено обзорное исследование, которое освещает важнейшие механизмы и области применения метформина. Изучение применения данного препарата в онкологии позволит понять патогенетические мишени метаболической терапии и профилактики онкопатологий.

Ключевые слова: метформин, рак, метилирование, фосфолипиды, раковые стволовые клетки, MAP-киназа, гликолиз, витамин B₁₂

Введение

В недавних исследованиях было показано, что препараты, которые можно использовать для модификации метаболизма опухолей, имеют различные показания к назначению и раньше не имели применения в онкологии. Таким примером может быть использование в онкологии самого распространенного противодиабетического препарата – метформина (диметилбигуанида) [1].

Так, установлено, что метформин сокращает число случаев заболевания раком молочной железы и раком предстательной железы и улучшает выживаемость онкобольных [2]. При проведении метаанализа авторы показали, что метформин снижает риск развития рака легких [3]. Интересно, что метформин превентивует развитие не только рака кишечника, но и уменьшает развитие доброкачественных новообразований толстой кишки [2]. Авторы показали, что метформин уменьшает пролиферацию опухоли в эндометрии [4]. Также описано, что применение метформина снижает заболеваемость раком поджелудочной железы [5]. Примечательно, что авторы указывают на прямую противоопухолевую активность метформина [6], мишенью для которого являются внутриклеточные хлорные каналы в клетках глиобластомы.

Интересно, что бигуаниды оказывают ингибирующее влияние на некоторые ангиогенные белки и, таким образом, являются антиангиогенными препаратами [7]. Так, недавно было доказано, что метформин снижает уровень экспрессии как эндотелиального фактора роста сосудов, так и тромбоцитарного фактора роста, которые являются ключевыми участниками ангиогенеза [8, 9].

Актуальность

Актуальность применения метформина в метаболической комплексной терапии онкобольных не вызывает сомнения: только за 2015–2017 гг. на интернет-ресурсе PubMed было более 1100 соответствующих публикаций (ключ поиска – «метформин и рак»).

Как известно, одной из самых распространенных патологий в мире является сахарный диабет (СД). Больных СД во всем мире около 347 млн человек, из них 90% страдают СД 2 типа [10]. Самым назначаемым препаратом для данной группы больных является метформин [11]. Кроме этого, установлено, что ожирение, которое сопровождается повышением секреции адипонектина, активацией АКТ/mTOR-пути, гиперинсулинемией и гиперэстрогемией, является неблагоприятным фактором в развитии рака [12, 13].

В настоящее время выделилась группа лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на метаболизм раковых стволовых клеток (РСК) – metabostemness. Это противогрибковый препарат (рапамицин), антибиотик (ресвератрол) и бигуанид (метформин). Данная группа препаратов может перепрограммировать клеточный метаболизм, предотвращая развитие и функцию РСК в опухолевых тканях, а этот эффект, соответственно, приводит к снижению заболеваемости раком и увеличивает продолжительность жизни [14]. Так, скорость энергетического обмена является главной мишенью в управлении поведения РСК, а от их количества и метаболизма зависит опухольная инициация, прогрессия и рецидивирование.

Гипогликемический эффект метформина

Метформин был применен в практике еще в 50-х годах, в то время препарат носил название «глюкофаг – пожирающий глюкозы». В настоящее время метформин – один из самых назначаемых препаратов. Показаниями для назначения являются: сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, ожирение и метаболический синдром [15].

Для реализации гипогликемического действия метформин оказывает следующие эффекты [16]:

- 1) ингибирует транскрипцию ключевых генов глюконеогенеза в печени;
- 2) увеличивает захват глюкозы скелетными мышцами;
- 3) снижает уровень циркулирующей глюкозы и усиливает чувствительность к инсулину;
- 4) снижает гиперинсулинемию, связанную с инсулиновой резистентностью;
- 5) увеличивает тирозинкиназную активность инсулинового рецептора и активность ГЛЮТ-4;
- 6) активирует АМФ-зависимую протеинкиназу (АМФ-ПК);
- 7) снижает всасывание глюкозы из кишечника;
- 8) снижает липолиз в адипоцитах [17].

Однако в последнее время в научных публикациях появляется все больше информации о новых мишенях метформина. Некоторые из них проанализированы в данном обзоре.

Влияние на раковые стволовые клетки

Метформин участвует в перепрограммировании метаболизма в РСК [18], в связи с чем представляет интерес отличие метаболизма стволовых клеток от РСК.

Нами проанализированы уникальные отличия РСК:

1. Клетки подвергаются ассиметричному делению на идентичную РСК и прогениторную клетку, которая способна к дифференцировке и размножению.
2. Мультилинейная дифференцировка, при которой образуются гетерогенные популяции раковых клеток, составляющих опухоль, что обуславливает иерархию клеток в неоплазии.
3. Туморогенность – только РСК способны инициировать малигнизацию, поэтому их называют «клетки-инициации опухолевого роста», с тем чтобы подчеркнуть их онкогенный потенциал.

Следует отметить еще одну важную черту – РСК являются гораздо более химио- и радиорезистентными, чем дифференцированные клетки, которые образуют опухолевую массу, и, таким образом, они ответственны за лекарственную устойчивость и рецидив опухоли [19, 20].

Авторами установлено, что метформин ингибирует клеточную трансформацию и селективно действует на РСК молочной железы [11].

Метформин выражено ингибирует морфологическую трансформацию, инвазивный рост, формирование колоний в агаре и образование маммосфер MCF-10A клеточной линии. Метформин предпочтительно действует на РСК (CD 44 высокая/CD 24 низкая) внутри популяции трансформированных MCF-10A и MCF-7 клеток. Таким образом, данный препарат обладает селективностью в отличие от доксорубина, который не оказывает цитостатического эффекта на РСК. После 15-дневного (3 курса по 5 дней) применения комбинации доксорубина и метформина опухоль была элиминирована, тогда как монотерапия доксорубином уменьшала опухоль вдвое, а монотерапия метформином не имела значительного эффекта. Авторы приходят к выводу, что метформин и доксорубин являются функциональными синергистами [21].

Теория РСК требует новых подходов к терапии и разработке способов доставки лекарственных веществ. Так, авторы предлагают коинкапсулировать в липосомах метформин и эпирубин [22]. В последние два года появилось множество публикаций, в которых обсуждаются способы доставки метформина [17, 19].

Исследователи обсуждают потенциальную роль метформина в модуляции опухоли-ассоциированных или РСК-ассоциированных микроРНК и в развитии, а также прогрессии рака молочной железы и рака поджелудочной железы [23].

Роль метформина в метилировании

Представляет интерес противоопухолевый эффект при приеме бигуанида метформина. Интересно, что в отличие от других препаратов этой группы сахароснижающих лекарственных средств именно метформин предотвращает развитие опухолей различной локализации. Примечательно, что данный препарат содержит метильные группы, в отличие от фенформина и буформина, и может участвовать в реакциях метилирования.

Так, известно, что важным механизмом в эпигенетической регуляции является метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и модификация гистоновых белков, а дисрегуляция экспрессии генов является патогенетическим звеном онкогенеза. Авторами показано, что в раковых клетках под воздействием метформина снижается уровень гистонметилтрансферазы [1], данный эффект сказывается на подвижности опухолевых клеток. Другими авторами было высказано предположение, что метформин нарушает метилирование ДНК, модулируя активность S-аденозгомоцистеин гидролазы. Таким образом, в раковых клетках под воздействием метформина оказываются гиперметилированы гены, которые активно вовлечены в метаболизм опухолей [24]. Метилированные зоны ДНК взаимодействуют

с метилцитозин-связывающими белками, что обеспечивает связывание с деацетилазой гистонов, тогда как ацетилирование гистонов – это пусковой этап в транскрипции любых генов.

Ключевым пусковым моментом опухолевого роста является гипометилирование. Напоминаем, что метформин – это метилирующий агент, а из эпидемиологических исследований [25] установлено, что при старении происходят широкомасштабные изменения профилей метилирования. Обычно наибольшее количество метилированных цитозиновых оснований наблюдается в ДНК, выделенной из эмбрионов или новорождённых животных, и это количество постепенно уменьшается с возрастом. Метформин называют антивозрастным и противоопухолевым препаратом, связывая его роль с метилированием и формированием гетерохроматина [26].

Влияние на уровень различных мембранных компонентов

Реакции метилирования играют ключевую роль в синтезе фосфолипидов, в том числе фосфотидилхолина, что определяет текучесть клеточных мембран. Текучесть зависит от соотношения фосфотидилхолина и холестерина. Авторами показано, что применение метформина приводит к статистически значимому снижению уровня общего холестерина [27]. Другими авторами детально изучается метаболизм фосфолипидов под влиянием метформина [28]. Так, на клеточной линии рака молочной железы показано снижение фосфотидилхолина под влиянием метформина.

Фосфолипиды играют активную роль в метаболических процессах – они активируют связанные с мембраной ферменты: аденилатциклазу, фосфатидилэтаноламиную метилтрансферазу и цитохромоксидазу.

В литературе встречаются единичные данные о влиянии метформина на фосфолипиды мембран [28, 29]. Однако четко установлено влияние метформина на текучесть мембран, на уровень серина, фолата и кобаламина, на концентрацию метилмалоновой кислоты, S-аденозилметионина (SAM), S-аденозилгомоцистеина (SAH). Исходя из этих данных, мы предполагаем, что снижение концентрации серина и витамина B₁₂ может быть связано с синтезом фосфатидилхолинов. Регенерация метионина происходит при участии заменимых аминокислот: серина и глицина. Аминокислота серин является первичным донором одноуглеродных фрагментов. Установлено, что применение метформина снижает уровень серина в организме и приводит к усилению противоопухолевого эффекта от бигуанидов [30]. Следует отметить, что для синтеза фосфолипидов необходим как серин, так и метионин.

Влияние метформина на витамин B₁₂

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании его авторы показали, что длительный прием метформина (4,3 года) увеличивает риск развития гиповитаминоза B₁₂ (в среднем отмечено снижение витамина B₁₂ на 19%), что, в свою очередь, приводит к росту концентрации гомоцистеина [31]. Возможно, противоопухолевый эффект связан со снижением витамина B₁₂ и B₉, а именно РСК страдают от недостатка этих двух витаминов, которые являются необходимыми для синтеза нуклеотидов и аминокислот.

Исследователи Уиттерского колледжа, изучающие рак, предлагают свою версию возможного механизма цитотоксического влияния метформина на злокачественные опухоли [25]. Согласно этой версии, во первых, назначение метформина приводит к дефициту и фолатов, и витамина B₁₂ (в сыворотке крови меньше 150 пМ) у 30% больных СД. Во вторых, у больных раком возможен скрытый дефицит B₁₂ (в активной форме находится только 20% всего сывороточного витамина), т.к. химиотерапия приводит к снижению активной формы витамина B₁₂. В третьих, по данным других авторов, анестезия окисью азота также приводит к резкому дефициту B₁₂, что сопровождается цитотоксическим эффектом для опухолевых клеток. Авторы считают, что механизм лечебного действия метформина состоит в том, что он вызывает дефицит B₁₂ [32].

Влияние метформина на экспрессию генов

Установлено влияние метформина на MiR-26a. Известно, что MiR-26a индуцирует рост клеток, клеточный цикл и прогрессирование клеточного апоптоза с помощью прямого нацеливания Bcl-2, циклина D1 и PTEN в раковых клетках. Лечение метформином ингибирует пролиферацию опухолевых клеток путем увеличения экспрессии MiR-26a в клетках 786-O (p < 0,05), в результате снижается уровень белка Bcl-2 и циклина D1, а PTEN увеличивается в клетках [33].

Применение метформина приводит к снижению экспрессии HER2 [34].

Авторами показано, что метформин ингибирует экспрессию HIF-1-альфа, а также белка, который ассоциирован с полилекарственной резистентностью (multidrug resistance associated protein 1 – MRP1) [35]. Метформин увеличивает miR-193 [32].

Метформин ингибирует эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ) – снижает мРНК и уровень белков: N-кадгерина (p=0,013), виментина (p=0,002), E-кадгерина (p=0,0023) и бета-катенина (p=0,034) [36]. Авторами показано повышение уровня микроРНК 30a, что, в свою очередь, связано со снижением пролиферации и ЭМТ.

Метформин как активатор MAP-киназы

Данное противодиабетическое средство подавляет клеточную пролиферацию, останавливает клеточный цикл в G1-фазе, ингибирует митоген-активируемую протеинкиназу (MAP-киназа), серин-треонин протеинкиназу (Akt) и, соответственно, белок-мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR). В исследованиях 2011 года показано, что молекулярной целью метформина является именно mTOR [37].

При стимулировании АМФ-ПК специфическими активаторами (а метформин также является активатором этого фермента) происходит подавление опухолевого роста, но только у p53-негативных опухолевых клеток. Обработка метформином усиливает бета-окисление жирных кислот в p53-позитивных опухолях, но не в p53-негативных [20].

Известно, что многие эффекты метформина нельзя объяснить только антигипергликемическими свойствами (подавлением глюконеогенеза в печени и усилением потребления глюкозы тканями). Многие терапевтические эффекты метформина объясняются его активирующим влиянием на АМФ-активируемую протеинкиназу, которая определяет энергетический статус клетки [4, 31]. Действуя на АМФ-ПК, метформин в то же время является ингибитором инициации трансляции [32]. АМФ-ПК – это центральный метаболический сенсор обмена глюкозы, холестерина и липидов [3].

Активность фермента АМФ-ПК регулирует важный с биохимической точки зрения белок LKB1 (серин/треонин протеинкиназа), известный как супрессор опухолевого роста. Утрата функции данного белка способствует формированию доброкачественных опухолей (гамартом) и некоторых типов рака легких и толстой кишки. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм LKB1/АМФ-киназа обеспечивает молекулярную взаимосвязь СД и рака. Таким образом, метформин активизирует АМФ-ПК [33] и воздействует на LKB1-зависимый канцерогенез.

Влияние метформина на энергетический обмен

В гипоксических условиях метформин в комбинации с цисплатином оказывает антипролиферативный эффект и приводит как к структурным, так и функциональным изменениям в митохондриях [25].

Авторы высказывают следующее предположение: противоопухолевая активность метформина связана с тем, что он ингибирует окислительное фосфорилирование. Так, установлено, что метформин прямо ингибирует первый дыхательный комплекс [38].

Описано, что метформин ингибирует фермент гликолиза – гексокиназу-2, перенос электронов в дыхательной цепи и синтез АТФ [36]. В недавних исследованиях показано, что метформин реализует свой противоопухолевый

эффект через гликолиз и пентозо-фосфатный путь, снижая уровень НАДФН [39]. Скорее всего окажется, что метформин реализует свое противоопухолевое действие через эффект Варбурга/Кребтри.

Кроме всего, другие авторы показали, что метформин неконкурентно ингибирует креатинкиназу [40]. Данный фермент также является ключевым регулятором внутриклеточного соотношения АТФ/АДФ.

Влияние метформина на иммунитет

Метформин снижает секрецию ИЛ-22 (таким образом, снижается STAT3 фосфорилирование) и гиперэкспрессию генов Vcl-2 и циклина D1 [41].

Авторы предполагают, что метформин обладает противоопухолевым эффектом, влияя именно на иммунную систему [30, 31, 35]. Возможно, это подтверждает высказанное нами предположение о том, что метформин косвенно, через лактат, влияет на концентрацию аденозина и функциональную активность лимфоцитов [10]. Кроме этого, установлено, что метаболической основой иммунного ответа является стимуляция гликолиза [30, 31, 42]. Другие авторы предполагают, что метформин оказывает свое противоопухолевое действие не только через влияние на иммунную систему, но и через гормональный и метаболический уровень регуляции [30, 31]. В исследовании метформин стимулировал фактор некроза опухоли- α , ингибировал ИЛ-8 и уменьшал развитие воспаления в толстой кишке [31, 43].

Авторы предлагают использовать метформин как препарат для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний. Метформин оказывает противовоспалительное действие: ингибирует Th17-клеточную дифференцировку и увеличивает уровень T-регуляторных клеток [31].

Влияние метформина на внутриклеточные каналы

Установлено, что метформин подавляет ток хлора в зависимости от функциональной активности хлорного внутриклеточного канала 1 (CLIC1). Ионный канал CLIC1 преимущественно активен в течение G1-S-фазы клеточного цикла [6]. Хлорные каналы (CLIC) могут быть активированы внеклеточными лигандами, внутриклеточными ионами Ca, цАМФ, G-белками, механическим растяжением и потенциалом.

Опухолевые клетки, достоверно экспрессирующие органический катионный транспортер 1 (ОКТ 1) [36], имеют низкий противоопухолевый эффект от метформина. Метформин может увеличивать экспрессию гена ОКТ 1 (через данный канал метформин проникает в клетки), и это – новая мишень для противоопухолевых препаратов, которые будут синтезированы в скором будущем.

Информация об авторах

Ольга П. Шатова, к.м.н., заведующая кафедрой биологической химии, e-mail: shatova.op@gmail.com

Дарья С. Каплун, аспирант кафедры биологической химии, e-mail: kaplun.dascha@gmail.com

Игорь И. Зинкович, д.м.н., первый проректор, профессор кафедры биологической химии, e-mail: zii@dnmu.ru

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–2–83–89

For citation: Shatova O. P., Kaplun D. S., Zinkovych I. I. Using of metformin is a target metabolic therapy in oncology. *Malignant Tumours* 2017; 2: 83–89. (In Russ.)

Using of metformin is a target metabolic therapy in oncology

O. P. Shatova, D. S. Kaplun, I. I. Zinkovych

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine
For correspondence: shatova.op@gmail.com

Abstract: It is well known that metformin is widely used for the treatment of type II diabetes mellitus. However, in numerous epidemiological studies it was shown that patients taking metformin were less likely to have cancer of different localization and had better survival prognosis. Many researchers consider metformin to be a targeted metabolic drug that has many goals: it acts on mitochondria, affects intracellular signaling, blocks channels, inhibits the formation of endothelial and platelet growth factors, reduces the level of vitamins involved in the synthesis of nucleotides and amino acids, etc. It has also been established that metformin belongs to the group of “metabostemness” drugs, that is, it acts on cancer stem cells, blocking their division. We conducted a survey study that highlights the most important mechanisms and fields of application of metformin. The study of the use of this drug in oncology will make it possible to understand the pathogenetic targets of metabolic therapy and the prevention of cancer.

Keywords: metformin, cancer, methylation, phospholipids, cancer stem cells, MAP-kinase, glycolysis, vitamin B₁₂

Information about the authors

Olga P. Shatova, MD, PhD, Head of the Biological Chemistry Department, e-mail: shatova.op@gmail.com

Darya S. Kaplun, Postgraduate at the Biological Chemistry Department, e-mail: kaplun.dascha@gmail.com

Igor I. Zinkovych, MD, PhD, DSc, Professor at the Biological Chemistry Department, e-mail: zii@gmail.com

Литература • References

1. Yu T., Wang C., Yang J., Guo Y., Wu Y., Li X. Metformin inhibits SUV39H1-mediated migration of prostate cancer cells, *Oncogenesis*, 2017, Vol. 6, No. 5, p. e324.
2. Cho Y. H., Ko B. M., Kim S. H., Myung Y. S., Choi J. H., Han J. P. et al. Does metformin affect the incidence of colonic polyps and adenomas in patients with type 2 diabetes mellitus? *Intest. Res.*, 2014, Vol. 12, No. 2, pp. 139–145.
3. Hense H. W., Geier A. S. Re: “reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis”, *Am. J. Epidemiol.*, 2014, Vol. 180, No. 11, pp. 1130–1131.
4. Schuler K. M., Rambally B. S., DiFurio M. J., Sampey B. P., Gehrig P. A., Makowski L. et al. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer, *Cancer Med.*, 2015, Vol. 4, No. 2, pp. 161–173.
5. Gong J., Robbins L. A., Lugea A., Waldron R. T., Jeon C. Y., Pandol S. J. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy, *Front. Physiol.*, 2014, Vol. 5, p. 426.
6. Gritti M., Wurth R., Angelini M., Barbieri F., Peretti M., Pizzi E. et al. Metformin repositioning as antitumoral agent: selective antiproliferative effects in human glioblastoma stem cells, via inhibition of CLIC1-mediated ion current, *Oncotarget*, 2014, Vol. 5, No. 22, pp. 11252–11268.

7. Daugan M., Dufay W.A., d'Hayer B., Boudy V. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer, *Pharmacol. Res.*, 2016, Vol. 113 (Pt. A), pp. 675–685.
8. Falah R.R., Talib W.H., Shbailat S.J. Combination of metformin and curcumin targets breast cancer in mice by angiogenesis inhibition, immune system modulation and induction of p53 independent apoptosis, *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 235–252.
9. Abo-Elmatty D.M., Ahmed E.A., Tawfik M.K., Helmy S.A. Metformin enhancing the antitumor efficacy of carboplatin against Ehrlich solid carcinoma grown in diabetic mice: Effect on IGF-1 and tumoral expression of IGF-1 receptors, *Int. Immunopharmacol.*, 2017, Vol. 44, pp. 72–86.
10. Shatova O.P., Butenko E.V., Khomutov E.V., Kaplun D.S., Sedakov I.E., Zinkovych I.I. Metformin impact on purine metabolism in breast cancer, *Biomed. Khim.*, 2016, Vol. 62, No. 3, pp. 302–305.
11. Janzer A., German N.J., Gonzalez-Herrera K.N., Asara J.M., Haigis M.C., Struhl K. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2014, Vol. 111, No. 29, pp. 10574–10579.
12. Fuentes-Mattei E., Velazquez-Torres G., Phan L., Zhang F., Chou P.C., Shin J.H. et al. Effects of obesity on transcriptomic changes and cancer hallmarks in estrogen receptor-positive breast cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2014, Vol. 106, No. 7.
13. Kolb R., Phan L., Borchering N., Liu Y., Yuan F., Janowski A.M. et al. Obesity-associated NLRC4 inflammasome activation drives breast cancer progression, *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7: 13007.
14. Menendez J.A., Joven J. Energy metabolism and metabolic sensors in stem cells: the metabostem crossroads of aging and cancer, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2014, No. 824, pp. 117–140.
15. Kourelis T.V., Siegel R.D. Metformin and cancer: new applications for an old drug, *Med. Oncol.*, 2012, Vol. 29, No. 2, pp. 1314–1327.
16. Damjanovic A., Matic I.Z., Ethordic M., Ethurovic M.N., Nikolic S., Roki K. et al. Metformin effects on malignant cells and healthy PBMC; the influence of metformin on the phenotype of breast cancer cells, *Pathol. Oncol. Res.*, 2015, Vol. 21, No. 3, pp. 605–612.
17. Snima K.S., Pillai P., Cherian A.M., Nair S.V., Lakshmanan V.K. Anti-diabetic drug metformin: challenges and perspectives for cancer therapy, *Curr. Cancer Drug Targets*, 2014, Vol. 14, No. 8, pp. 727–736.
18. Pulito C., Donzelli S., Muti P., Puzzo L., Strano S., Blandino G. MicroRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin, *Ann. Transl. Med.*, 2014, Vol. 2, No. 6, p. 58.
19. Snima K.S., Jayakumar R., Unnikrishnan A.G., Nair S.V., Lakshmanan V.K. O-carboxymethyl chitosan nanoparticles for metformin delivery to pancreatic cancer cells, *Carbohydr. Polym.*, 2012, Vol. 89, No. 3, pp. 1003–1007.
20. Wurth R., Barbieri F., Florio T. New molecules and old drugs as emerging approaches to selectively target human glioblastoma cancer stem cells, *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 126586.
21. Zhao D., Long X.D., Lu T.F., Wang T., Zhang W.W., Liu Y.X. et al. Metformin decreases IL-22 secretion to suppress tumor growth in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma, *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, No. 11, pp. 2556–2565.
22. Zhang J., Shen C., Wang L., Ma Q., Xia P., Qi M. et al. Metformin inhibits epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells: involvement of the tumor suppressor miR30a and its target gene SOX4, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, Vol. 452, No. 3, pp. 746–752.
23. Bao B., Azmi A.S., Ali S., Zaiem F., Sarkar F.H. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers, *Ann. Transl. Med.*, 2014, Vol. 2, No. 6, p. 59.
24. Zhong T., Men Y., Lu L., Geng T., Zhou J., Mitsuhashi A. et al. Metformin alters DNA methylation genome-wide via the H19/SAHH axis, *Oncogene*, 2017, Vol. 36, No. 17, pp. 2345–2354.
25. Uehara T., Mitsuhashi A., Tsuruoka N., Shozu M. Metformin potentiates the anticancer effects of cisplatin under normoxic conditions in vitro, *Oncol. Rep.*, 2015, Vol. 33, No. 2, pp. 744–750.
26. Baranov V.S., Glotov O.S., Baranova E.V. Genetic and epigenetic news in gerontology, *Adv. Gerontol.*, 2014, Vol. 27, No. 2, pp. 247–256.
27. Liu C., Zeng X., Li Y., Ma H., Song J., Li Y. et al. Investigation of hypoglycemic, hypolipidemic and antinephritic activities of *Paecilomyces tenuipes*N45 in diet/streptozotocin-induced diabetic rats, *Mol. Med. Rep.*, 2017, Vol. 15, No. 5, pp. 2807–2813.
28. Smith T.A., Phyu S.M. Metformin Decouples Phospholipid Metabolism in Breast Cancer Cells, *PLoS One*, 2016, Vol. 11, No. 3, e0151179.
29. Huang Y., Fu J.F., Shi H.B., Liu L.R. Metformin prevents non-alcoholic fatty liver disease in rats: role of phospholipase A2/lysophosphatidylcholine lipopoptosis pathway in hepatocytes, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2011, Vol. 49, No. 2, pp. 139–145.

30. Luengo A., Sullivan L. B., Heiden M. G. Understanding the complex-ity of metformin action: limiting mitochondrial respiration to improve cancer therapy, *BMC Biol.*, 2014, Vol. 12, p. 82.
31. Son H. J., Lee J., Lee S. Y., Kim E. K., Park M. J., Kim K. W. et al. Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis, *Mediators Inflamm.*, 2014, Vol. 2014, p. 973986.
32. Wahdan-Alaswad R. S., Cochrane D. R., Spoelstra N. S., Howe E. N., Edgerton S. M., Anderson S. M. et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b6 *Horm. Cancer*, 2014, Vol. 5, No. 6, pp. 374–389.
33. Yang Q., Zhang T., Wang C., Jiao J., Li J., Deng Y. Coencapsulation of epirubicin and metformin in PEGylated liposomes inhibits the recurrence of murine sarcoma S180 existing CD133+ cancer stem-like cells, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2014, Vol. 88, No. 3, pp. 737–745.
34. Damjanovic A., Matic I. Z., Ethordic M., Ethurovic M. N., Nikolic S., Roki K. et al. Metformin effects on malignant cells and healthy PBMC; the influence of metformin on the phenotype of breast cancer cells, *Pathol. Oncol. Res.*, 2015, Vo. 21, No. 3, pp. 605–612.
35. Ling S., Tian Y., Zhang H., Jia K., Feng T., Sun D. et al. Metformin reverses multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma Bel7402/5fluorouracil cells. *Mol. Med. Rep.*, 2014, Vol. 10, No. 6, pp. 2891–2897.
36. Salani B., Del R.A., Marini C., Sambuceti G., Cordera R., Maggi D. Metformin, cancer and glucose metabolism, *Endocr. Relat. Cancer*, 2014, Vol. 21, No. 6, pp. R461–R471.
37. Fontaine E. Metformin and respiratory chain complex I: the last piece of the puzzle? *Biochem. J.*, 2014, Vol. 463, No. 3, pp. e3–e5.
38. Troncone M., Cargnelli S. M., Villani L. A., Isfahanian N., Broadfield L. A., Zychla L. et al. Targeting metabolism and AMP-activated kinase with metformin to sensitize non-small cell lung cancer (NSCLC) to cytotoxic therapy; translational biology and rationale for current clinical trials, *Oncotarget*, 2017, Apr 27.
39. Marini C., Ravera S., Buschiazzo A., Bianchi G., Orengo A. M., Bruno S. et al. Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: The role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt, *Sci. Rep.*, 2016, No. 6, 25092.
40. Garbati P., Ravera S., Scarfi S., Salis A., Rosano C., Poggi A. et al. Effects on Energy Metabolism of Two Guanidine Molecules, (Boc) 2-Creatine and Metformin, *J. Cell Biochem.*, 2017.
41. Zhao D., Long X. D., Lu T. F., Wang T., Zhang W. W., Liu Y. X. et al. Metformin decreases IL-22 secretion to suppress tumor growth in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma, *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, No. 11, pp. 2556–2565.
42. Cheng J., Huang T., Li Y., Guo Y., Zhu Y., Wang Q. et al. AMP-activated protein kinase suppresses the in vitro and in vivo proliferation of hepatocellular carcinoma, *PLoS One*, 2014, Vol. 9, No. 4, e93256.
43. Koh S. J., Kim J. M., Kim I. K., Ko S. H., Kim J. S. Anti-inflammatory mechanism of metformin and its effects in intestinal inflammation and colitis-associated colon cancer, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, Vol. 29, No. 3, pp. 502–510.

УДК 616.379-008.64:612.112.94:615.03

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЙ МЕТФОРМИНА

**О. Н. Уразаев¹, С. С. Искакова¹, Е. Ж. Бекмухамбетов¹,
М. Дворацка², Г. Дворацки²**

¹ Запдно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан;

² Познаньский медицинский университет имени Кароля Марчинковского, г. Познань, Польша.

Обзор посвящен анализу молекулярных механизмов действия метформина, широко применяемого во всем мире, антидиабетического средства. Кроме гипогликемического действия у метформина обнаружен ряд плеiotропных эффектов, в частности противоопухолевый. Эффект метформина на пролиферацию раковых клеток связан с активацией AMPK и угнетением mTOR, который играет важную роль в регуляции роста клеток. Снижение глюкозы метформином обусловлено его способностью подавлять глюконеогенез в печени через сигнальный путь от LKB1, утрата которого способствует формированию некоторых опухолей. Так как LKB1 является ключевым регулятором метаболизма глюкозы и липидов в Т-клетках, и имеет важное значение для нормального развития и функционирования Т-клеток. Существующие на сегодняшний день исследования показывают, что этот препарат оказывает свое антипролиферативное действие несколькими путями, включая прямое действие и иммунноопосредованное ингибирование опухолевого роста. Выделены два основных механизма противоопухолевого эффекта метформина: прямой (инсулиннезависимый) и непрямой (инсулинозависимый). В настоящее время механизм действия метформина на канцерогенез до конца не выяснен. Необходимы дальнейшие эксперименты и масштабные клинические исследования для выяснения клеточных и молекулярных механизмов метформина, обладающего большим потенциалом в диабетологии и онкологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, антиканцерогенный эффект, Т-лимфоциты.

THE MODERN UNDERSTANDING OF THE MOLECULAR MECHANISMS OF METFORMIN ACTION

**O. N. Urazayev¹, S. S. Iskakova¹, Ye. Zh. Bekmukhambetov¹,
M. Dworacka², G. Dworacki²**

¹ West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan;

² Poznan University of Medical Sciences, Poland

This review deals with the analysis of the molecular mechanism of the effect of metformin, the antidiabetic drug widely applied all over the world. In addition to the hypoglycemic effect, metformin was discovered to have several pleiotropic actions, particularly antitumor. The effect of metformin on proliferation of cancer cells is related to activation of AMP-sensitive kinase and suppression of mTOR, which plays an important role in regulation of cellular growth. Glucose drop by metformin was caused by its ability to suppress gluconeogenesis in liver through signal pathway from LKB1, loss of which contributes to the formation of some tumors. Since LKB1 is a key regulator of glucose and lipids metabolism in T-cells, and is of significant importance for normal development and functioning of T-cells. The existing research works show that this medication has its antiproliferative effect in several ways including by direct impact and immune-mediated inhibition of tumor growth. Two main

mechanisms of metformin's antitumor effect were marked out: direct (insulin-independent) and indirect (insulin-dependent). At present the mechanism of metformin effect on carcinogenesis has not been completely explored. Further experiments and large-scale clinical studies are required to identify cellular and molecular mechanisms of metformin, which has high potential in diabetology and oncology.

Keywords: type 2 diabetes, metformin, anticancerogenic effect, T-lymphocytes.

МЕТФОРМИН ӘРЕКЕТ МОЛЕКУЛАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІН ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ТҮСІНІК

**О. Н. Оразаев¹, С. С. Исақова¹, Е. Ж. Бекмұхамбетов¹,
М. Дворацка², Г. Дворацки²**

¹Марат Оспанов атындағы Батыс-Қазақстан мемлекеттік медицина университеті.

²Кароль Марчинковский атындағы Познань медицина университеті,
Познань қ, Польша.

Кеңінен әлемдік диабетке қарсы агент бүкіл пайдаланылады метформин әрекет молекулалық механизмдерін, қазіргі шолу. Метформин мен гипогликемиялық әрекетке сонымен қатар, атап айтқанда, қарсы ісіктері, плеотроптік әсерлерін бірқатар тапты. АМПК жандандыру және ұялы өсу реттеу маңызды рөл атқаратын mTOR, тежеу байланысты рақ клеткаларының пролиферация туралы метформин әсері. LKB1 сигнал жолы арқылы бауыр глюконеогенездің жолын кесу қабілетіне байланысты глюкоза-төмендету метформин, жоғалуы белгілі бір ісік қалыптастыруға ықпал етеді. Т жасушалар глюкоза мен липидтер алмасуының негізгі реттеуші ретінде LKB1 цикл және Т клеткалардың қалыпты дамуы мен функциясы үшін маңызды болып табылады. Қолданыстағы зерттеулер есірткі тікелей іс-әрекет және ісік өсу иммундық жүйе арқылы жанама тежелу, соның ішінде бірнеше жолмен, оның антипролифератік әсер ететіні көрсетеді. Метформин мен ісікке қарсы әсері екі негізгі механизмі: тікелей және жанама. Қазіргі уақытта, канцерогенез туралы метформин әрекет механизмі толық түсіндіріп болған жоқ. Диабетологияның және онкология үлкен әлеуетке ие одан әрі эксперименттер және метформин ұялы байланыс және молекулалық механизмдерін анықтау үшін кең ауқымды клиникалық сынақтар.

Негізгі сөздер: 2 типті қант диабеті, метформин, антиканцерогенді әсер, Т-лимфоциттер.

Библиографическая ссылка:

Уразаев О. Н., Исакова С. С., Бекмұхамбетов Е. Ж., Дворацка М., Дворацки Г. Современное представление о молекулярных механизмах действия метформина // Наука и Здравоохранение. 2015. №2. С. 19-29.

Urazayev O. N., Iskakova S. S., Bekmukhambetov Ye. Zh., Dworacka M., Dworacki G. The modern understanding of the molecular mechanisms of metformin action. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 2, pp. 19-29.

Уразаев О. Н., Исакова С. С., Бекмұхамбетов Е. Ж., Дворацка М., Дворацки Г. Метформин әрекет молекулалық механизмдерін қазіргі заманғы түсінік // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №2. Б. 19-29.

Метформин (1,1-dimethylbiguanide) в настоящее время является препаратом первой линии терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) [1; 34]. Метформин, как и другие бигуаниды феноформин и буформин, получен из лекарственной травы *Galega officinalis* (французская лиана, козья рута) и с 1950-х годов (в США с 1995 г.) был одобрен в качестве терапевтического средства при СД2 [5]. С того времени метформин остается одним из наиболее часто назначаемых препаратов в мире, который прописывают ежегодно, по

меньшей мере, 120 миллионам человек во всем мире [7]. Этому признанию предшествовали результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования различных видов терапии СД2 - the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [44].

Антигипергликемический механизм действия метформина

На сегодняшний день считается, что основным механизмом гипогликемического действия метформина является снижение

концентрации глюкозы в крови за счет ингибирования глюконеогенеза в печени [10; 23; 26].

Хотя точный механизм, с помощью которого метформин действует на молекулярном уровне, остается неизвестным, было показано, что первичная цель препарата – это комплекс 1 митохондриальной дыхательной цепи. После его внутриклеточного транспорта в печени с помощью органических катионных транспортеров (organic cation transporter 1 – OCT1) метформин оказывает специфическое ингибирование комплекса 1 дыхательной цепи. Это уникальное свойство препарата вызывает уменьшение окисления NADH, что приводит в конечном итоге к снижению АТФ из АДФ и неорганического фосфата, что в свою очередь активирует аденозинфосфаткиназу – АМПК (AMP-activated protein kinase), играющую основную роль в энергетическом балансе клетки [37; 45; 48]. Кроме того, снижение глюкозы метформином обусловлено его способностью подавлять глюконеогенез в печени через сигнальный путь от печеночной киназы B1 - LKB-1 (liverkinaseB1) [42].

Foretz M и соавт. (2010) [17] показали, что метформин ингибирует глюконеогенез через LKB1- и АМПК-независимые пути. Метформин-индуцированное ингибирование продукции глюкозы происходит за счет регулирования потока глюконеогенеза, а не прямого ингибирования экспрессии глюконеогена. Кроме того, показано, что контроль продукции глюкозы в печени метформином связан с ингибированием глюконеогенеза в ответ на уменьшение энергетического состояния в печени [17].

Таким образом, вышесказанные пути снижения энергетического статуса приводят к острому и транзиторному ингибированию энергоемких глюконеогенных путей. Кроме того, через АМПК-зависимые и АМПК-независимые регулирующие механизмы, метформин может привести к ингибированию продукции глюкозы, нарушая экспрессию генов глюконеогенеза [46].

Параллельно с этим, LKB1-зависимая активация АМПК, вызванная истощением АТФ, может привести к ингибированию липогенеза путем индуцирования фосфорилирования и инактивации ацетил-КоА карбоксилазы, ключевого фермента, регулирующего синтез

малонил-КоА, который в свою очередь является прекурсором биосинтеза жирных кислот и мощным ингибитором окисления митохондриальных жирных кислот [52].

Многолетняя клиническая практика применения метформина у пациентов с СД2 показала, что препарат, обладает множеством плейотропных эффектов: оказывает антитромботические, противовоспалительные, антиоксидантные эффекты; положительно воздействует на липидный профиль, эндотелиальную дисфункцию и др. [1]. В дополнение к его использованию при сахарном диабете, метформин является также эффективным в лечении синдрома поликистозных яичников [12], а также изучается в качестве противовирусного и противоракового агента [40].

Диабет, рак и метформин

Последние проспективные и случай-контроль исследования, проведенные на больших когортах, подтвердили, что СД2 ассоциируется со значительным увеличением риска развития рака молочной железы, толстой кишки, предстательной железы, почек и поджелудочной железы [43; 49]. Туморогенезу при СД2 могут способствовать инсулинорезистентность и гиперинсулинемия непосредственно через рецептор инсулина или косвенно за счет увеличения уровня инсулина, фактора роста стероидных половых гормонов, воспалительных процессов и нарушения адипокина гомеостаза [26], а также стойких повышений уровня глюкозы в плазме [9].

Учитывая эпидемиологические данные, между СД2 и повышенным риском развития рака, воздействия терапии метформином на риск развития рака и связанным с ним смертностью были оценены в первом пилотном случай-контроль исследовании, результаты которого представлены Evans J.M. и соавт. в 2005 году [16]. Была проанализирована база данных 11 876 пациентов, заболевших СД2 в период с 1993 по 2001 г., и установлено, что через год после выявления болезни 923 человека были госпитализированы по поводу рака. Авторы пришли к заключению, что применение метформина сочеталось со снижением риска развития злокачественных новообразований (ЗН). Последующий анализ показал, что у больных, получавших некоторое время

метформин, относительный риск (ОР) развития злокачественных новообразований по сравнению с больными, не принимавшими этот лекарственный препарат, снижается на 23 %. По мере увеличения длительности приема метформина и дозы принятого препарата за все время лечения ОР достиг снижения на 43,5 % [16].

Ряд дальнейших исследований также показали снижение частоты некоторых ЗН у больных СД2 при использовании метформина [8; 29; 32], в тоже время лечение сахарного диабета инсулином выявило повышенный риск развития рака [9; 21]. В ретроспективном когортном исследовании, проводившемся в США, с участием 191233 пациентов СД2 (средний возраст — 56 лет, 49 % женщин) и анализом выписываемых им рецептов, в ходе наблюдения, продолжавшегося в среднем 3,9 года, было выявлено 813 случаев рака. Хотя по большей части это исследование оценивало динамику онкологической заболеваемости на фоне приема тиазолидиндионов, среди больных была выделена группа пациентов, получавших монотерапию метформином. При изолированном приеме метформина (по сравнению с больными, не получавшими этот препарат) были отмечены отсутствие влияния на риск возникновения рака мочевого пузыря (ОР = 0,99), тенденция к повышению риска возникновения рака поджелудочной железы (ОР = 1,26) и к снижению риска развития колоректального рака (ОР = 0,67) и рака печени (ОР = 0,73) [38].

На основе двух независимых мета-анализов эпидемиологических исследований сделан вывод, что метформин по сравнению с другими методами лечения снижает заболеваемость раком среди пациентов СД2 на 30-40%, что диктует необходимость изучения антиканцерогенных механизмов действия метформина и проведения долгосрочных рандомизированных контролируемых испытаний [11; 36]. Недавний мета-анализ также показал, что пациенты с сахарным диабетом, принимающие метформин, имеют значительно меньший риск развития рака поджелудочной железы [47].

В 2010 г. Landman G. и соавт. [27] опубликовали результаты проведенного в Нидерландах 10-летнего обсервационного проспективного исследования (ZODIAC-16) с

участием 1353 пациентов СД2 о влиянии метформина на смертность от ЗН. Было отмечено, что прием метформина способствует снижению онкологической смертности, и этот эффект был тем выше, чем больше была суточная доза метформина. При сравнении полученных значений с показателями онкологической смертности в общей популяции Нидерландов было продемонстрировано, что у пациентов с СД2, не получавших метформин, онкологическая смертность была выше, чем в общей популяции, тогда как смертность у пациентов, получавших лечение метформином, была сопоставима с таковой в общей популяции [27].

Следует отметить, что были проведены ряд клинических испытаний среди пациентов, не страдающих диабетом. Применение низких доз метформина (250 мг/день) способствовало снижению маркера рака толстой кишки и снижению пролиферативной активности эпителия толстой кишки среди пациентов, не страдающих диабетом [22]. Кроме того, промежуточные анализы исследований, связанных с неоадьювантной терапией метформином у вновь диагностированных пациентов с раком молочной железы, показали, что метформин является безопасным средством и хорошо переносится, и имеет воздействие на обмен веществ инсулина, пролиферацию опухолевых клеток и апоптоз [35].

Потенциальный антиканцерогенный механизм действия метформина

Механизмы противоопухолевого действия метформина до конца не ясны, но предполагается, что метформин может оказывать свое действия различными путями. В настоящее время известно, что метформин уменьшает инсулинсигнализацию в опухолевых клетках путем уменьшения циркуляции уровня инсулина в крови; ингибирует сигнальный путь инсулина в опухолевых клетках путем активации АМПК, снижая поглощение глюкозы, а также предотвращает прогрессирование клеточного цикла через АМПК механизмы [19].

Как было уже сказано, метформин относится к числу активаторов АМПК. Этот фермент входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и энергетики и является мишенью гена-

супрессора LKB-1, утрата или мутация которого сопряжена с развитием синдрома Peutz-Jeghers (гастроинтестинальные полипы, пигментация кожи и слизистых), а также имеет отношение к возникновению рака молочной железы и некоторых других опухолей [52]. AMPK активируется при уменьшении энергетических запасов клетки или физической нагрузке. Активация AMPK связана с угнетением клеточной пролиферации при участии оси p53-p21 и циклинзависимых киназ, что приводит к остановке клеточного цикла на стадии G1, синтеза белка (мишень - mammalian target of rapamycin - mTOR) и гликолиза, что объясняет тормозящий эффект метформина на опухолевый рост. Активация AMPK возможна также посредством фосфорилирования треонинового остатка в α -субъединице энзима, за которое ответственен супрессор опухолевого роста –LKB1 [41].

Существует два основных механизма противоопухолевого эффекта метформина: прямой (инсулиннезависимый) и непрямой (инсулинозависимый).

Инсулинозависимый, непрямой эффект метформина связан со способностью ингибировать транскрипцию ключевых генов глюконеогенеза в печени и стимулировать поглощение глюкозы в мышцах, тем самым уменьшая уровень глюкозы в крови натощак и инсулина. Эффект снижения инсулина метформин может играть важную роль в противоопухолевой активности, так как инсулин имеет митогенные и пролиферативные эффекты и опухолевые клетки часто экспрессируют высокие уровни рецептора инсулина [18]. Кроме того, ожирение и высокие уровни инсулина являются неблагоприятными прогностическими факторами для ряда видов рака, особенно молочной железы, простаты и толстой кишки [11; 6]. Таким образом, метформин может уменьшить негативные эффекты инсулина на развитие опухоли и роста. В экспериментальных исследованиях метформин подавлял стимулирующие эффекты ожирения и гиперинсулинемии на рост опухоли легких мышей путем повышения чувствительности к инсулину, снижения циркулирующего инсулина и активации AMPK [4]. Кроме того, метформин на 22% уменьшал циркулирующий уровень инсулина и на 25%

улучшал чувствительность к инсулину среди женщин с раком молочной железы, не страдающих диабетом, выделяя тем самым метформин, в качестве потенциального средства, при лечении рака молочной железы [20].

Инсулиннезависимый эффект метформина связан с активацией AMPK, которая блокирует сигнальный путь mTOR, ответственного за пролиферацию клеток многих опухолей [7; 10]. AMPK воздействует на mTOR через фосфорилирование и активацию опухолевого супрессора туберина (tuberous sclerosis complex 2 - TSC2), который негативно влияет на деятельность mTOR [24]. mTOR играет ключевую роль, как фактор роста и является важным медиатором сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B/Akt (PI3K/PKB/Akt), который нередко является нерегулируемым путем в ЗН человека [28; 31]. Активация AMPK через метформин приводит к ингибированию передачи сигналов mTOR, снижению фосфорилирования основных эффекторов, таких как: эукариотический фактор инициации 4E-связывающий белок (4E-бит), рибосомный белок S6 киназы (S6Ks), а также приводит к ингибированию глобального синтеза белка и пролиферации различных раковых клеток [13; 50].

Таким образом, противоопухолевый эффект метформина связан с несколькими путями (Рисунок 1).

Метформин тормозит рост раковых клеток путем влияния на гипергликемию, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, что приводит к снижению уровня глюкозы, инсулина и инсулиноподобного фактора роста и активации сигнальных путей роста за счет их соответствующих рецепторов. Противоопухолевые эффекты метформина регулируют как AMPK-зависимые или независимые механизмы, ведущие к ингибированию передачи сигналов mTOR и клеточного цикла путем уменьшения уровня циклина D1, стимуляции p53/p21 оси, синтеза жирных кислот, ангиогенез и воспаление [46].

Действие метформина на T-клетки

В последнее время появились работы, демонстрирующие влияние метформина на T-клетки, являющиеся ключевым звеном в иммунологической надзоре.

Экспериментальное исследование Zargrouk M. и соавт. (2014) [51] показали, что метформин оказывает прямое воздействие на Т-клетки путем блокировки их бластогенеза и пролиферации. Он подавляет Т-клеточные ответы, блокируя ключевые метаболические изменения, вызванные взаимодействием антигена с Т-клеточным рецептором [51].

Прямое воздействие метформина на CD8+ Т-клеток приводит к ингибированию роста опухоли. Метформин защищает CD8+ опухоль инфильтрирующие лимфоциты от апоптоза, и многофункциональность истощенных PD-1 - Tim-3 + CD8+ TILS восстанавливается с переходом от центральной памяти на фенотип эффекторной памяти Т-клеток. Этот метформин-индуцированный противоопухолевый механизм связан с выраженными изменениями в характеристиках CD8+ опухоль инфильтрирующих лимфоцитах в микросреде опухоли. Кроме того, показано, что комбинированное использование метформина и противораковой вакцины может повысить эффективность вакцины. Возможно, метформин способствует превращению центральных клеток памяти в эффекторные клетки памяти, которые активны в отношении опухолей [15].

На сегодняшний день проведены ряд исследований о влиянии метформина на иммунную систему путем воздействия на генерацию Т-клеток памяти. Данные выводы основываются на исследовании CD8+ Т-лимфоцитов, которые из-за дефекта окисления жирных кислот, не способны генерировать Т-клетки памяти. Метформин восстанавливал как метаболический дефект, так и генерацию Т-клеток памяти [39].

В регуляции дифференцировки Т-лимфоцитов немаловажную роль играет mTOR, так как он является своеобразным связующим звеном между метаболизмом и дифференцировкой Т-клеток. mTOR контролирует экспрессию цитолитических эффекторных молекул, хемокина и рецепторов адгезии эффекторных Т-клеток. Еще один регулятор дифференцировки Т-клеток является AMPK. Активация AMPK, происходит при помощи LKB1, который является регулятором клеточного метаболизма. LKB1 является ключевым регулятором метаболизма глюкозы и липидов в Т-клетках, и имеет важное значение для нормального развития и

функционирования Т-клеток. Отсутствие LKB1 в Т-клетках выражается в нарушении клеточной пролиферации и жизнеспособности в ответ на метаболический стресс. В результате этого LKB1-дефицитные Т-клетки проводят дефектную пролиферацию в ответ на Т-клеточный рецептор и более чувствительны к апоптозу [30]. Таким образом, метформин активирует AMPK через угнетение комплекса 1 дыхательной цепи, что приводит к увеличению соотношения клеточного АМФ/АТФ. Далее происходит активация AMPK с помощью LKB1. Однако в дальнейших исследованиях выявлено, что метформин обладает мощным воздействием в качестве иммунно-депрессанта, независимо от экспрессии AMPK в Т-клетках, что говорит о важности метаболической сигнализации для Т-клеточной биологии [51].

В недавнем исследовании при анализе потенциального влияния метформина на субпопуляцию лимфоцитов, выявлено, что монотерапия метформином больных СД2 оказывает влияние на состав субпопуляции лимфоцитов и на соотношение CD8+ и CD4+ Т-клеток, а лечение в комбинации с инсулином ослабляет иммуномодулирующий эффект метформина [2].

Таким образом, многочисленные исследования показали, что метформин, средство для лечения СД2, обладает антиканцерогенным действием. Метформин обладает не только прямым влиянием на пролиферацию опухолевых клеток, но его ингибирующий эффект на туморогенез опосредованно связан с иммунной системой. Однако механизм до сих пор полностью не ясен. В связи с этим, необходимы дальнейшие эксперименты и масштабные клинические исследования для выяснения клеточных и молекулярных механизмов метформина, обладающего большим потенциалом в диабетологии и онкологии.

Литература:

1. Дедов И. И., Бутрова С. А., Берковская М. А. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. 2011. №1. С. 40-49.
2. Исакова С. С., Уразаев О. Н., Бекмухамбетов Е. Ж., Дворацка М., Дворацки Г.

Иммуномодулирующее действие метформина при монотерапии сахарного диабета 2 типа субпопуляций Т-лимфоцитов // Сборник // Международного конгресса «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход», Москва, 24-25 ноября, 2014. С. 47.

3. Adler A. I., Shaw E. J., Stokes T., Ruiz F. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance // *BMJ*. 2009. N 338. P. 1668.

4. Algire C., Zakikhani M., Blouin M. J., Shuai J. H., Pollak M. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth // *EndocrRelat Cancer*. 2008. N 15. P. 833-839.

5. Bailey C. J., Turner R. C. Metformin // *N Engl J Med*. 1996. N 334. P. 574-579.

6. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence // *Curr Oncol Rep*. 2011. N 13. P. 71-76.

7. Ben Sahra, Laurent K., Loubat A., et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level // *Oncogene*. 2008. N.27. P.3576–3586.

8. Bodmer M., Meier C., Krähenbühl S., Jick S. S., Meier C. R. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer // *Diabetes Care*. 2010. N 33(6). P. 1304–1308.

9. Currie C. J., Poole C. D., Gale E. A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009. N 52(9). P. 1766–1777.

10. Cusi K., Consoli A., DeFronzo R. A. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J ClinEndocrinolMetab*. 1996. N 81. P. 4059–4067.

11. Decensi A., et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010. N 3(11). P. 1451–1461.

12. Diamanti-Kandarakis E., Economou F., Palimeri S., Christakou C. Metformin in polycystic ovary syndrome // *Ann N Y Acad Sci*. 2009. N 1205. P.192-198.

13. Dowling R. J., Zakikhani M., Fantus I. G., Pollak M., Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells // *Cancer Res*. 2007. N 67. P. 10804-10812.

14. Dowling R. J., Goodwin P. J., Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment // *BMC Med*. 2011. N 9. P. 33.

15. Eikawa S., Nishida M., Mizukami S., Yamazaki C., Nakayama E., Usono H. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin // *ProcNatlAcadSci U S A*. 2015. N 10.112(6). P. 1809-1814.

16. Evans J. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M., Alessi D. R., Morris A. D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*. 2005. N330. P. 1304–1305.

17. Foretz M., Hebrard S., Leclerc J., Zarrinpashneh E., Soty M. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/ AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state // *J Clin Invest*. 2010. N120. P. 2355–2369.

18. Frasca F., Pandini G., Sciacca L., Pezzino V., Squatrito S., Bellioren A., Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases // *Arch PhysiolBiochem*. 2008. N 114. P. 23-37.

19. Gallagher E. J., Le Roith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation // *Ann N Y Acad Sci*. 2011. N1243. P. 54-68.

20. Goodwin P. J., Pritchard K. I., Ennis M., Clemons M., Graham M., Fantus I. G. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer // *Clin Breast Cancer*. 2008. N 8. P. 501-505.

21. Hemkens L. G., et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues. A cohort study // *Diabetologia*. 2009. N 52(9). P. 1732–1744.

22. Hosono K., Endo H., Takahashi H., Sugiyama M., Sakai E., Uchiyama T., Suzuki K., Iida H., Sakamoto Y., Yoneda K., Koide T., Tokoro C., Abe Y., Inamori M., Nakagama H., Nakajima A. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial // *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010. N 3. P. 1077-1083.

23. Hundal R. S., Krssak M., Dufour S., Laurent D., Lebon V., Chandramouli V., Inzucchi S. E., Schumann W. C., Petersen K. F., Landau B. R., Shulman G. I. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes*. 2000. N 49. P. 2063–2069.

24. Inoki K., Zhu T., Guan K. L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell

growth and survival // *Cell* 2003. N 115. P. 577-590.

25. *Jalving M., Gietema J. A., Lefrandt J. D., de Jong S., Reyners A. K., Gans R. O., de Vries E. G.* Metformin: taking away the candy for cancer? // *Eur J Cancer*. 2010. N 46. P. 2369–2380.

26. *Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R.* Metformin: an update // *Ann Intern Med*. N 137 (1). 2002. P. 25–33.

27. *Landman G. W., Kleefstra N., van Hateren K. J., Groenier K. H., Gans R. O., Bilo H. J.* Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // *Diabetes Care*. 2010. N 33(2). P. 322–326.

28. *Lee J. W., Soung Y. H., Kim S. Y., Lee H. W., Park W. S., Nam S. W., Kim S. H., Lee J. Y., Yoo N. J., Lee S. H.* PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas // *Oncogene*. 2005. N 24. P. 1477-1480.

29. *Libby G., et al.* New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2009. N 32(9). P. 1620–1625.

30. *MacIver N. J., Blagih J., Saucillo D. C., Tonelli L., Griss T., et al.* The Liver Kinase B1 Is a Central Regulator of T Cell Development, Activation, and Metabolism // *The Journal of Immunology*. 2011. N 187. P. 4187–4198.

31. *Markman B., Atzori F., Perez-Garcia J., Taberero J., Baselga J.* Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics // *Ann Oncol*. 2010. N 21. P. 683-691.

32. *McFarland M. S., Cripps R.* Diabetes mellitus and increased risk of cancer: focus on metformin and the insulin analogs // *Pharmacotherapy*. 2010. N 30(11). P. 1159–1178.

33. *Natali A., Ferrannini E.* Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review // *Diabetologia*. 2006. N 49 P. 434-441.

34. *Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Ferrannini E., Holman R. R., Sherwin R., Zinman B.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2009. N 32. P. 193–203.

35. *Niraula S., Stambolic V., Dowling R. J., Ennis M., Chang M. C., Done S. J., Hallak S., Hood N., Goodwin P. J.* Clinical and biologic effects of metformin in early stage breast cancer // *Cancer Res*. 2010. N 70(24). 104s. Abs No. P. 03-06.

36. *Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M.* Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2012. N7(3). P. 33411.

37. *Oakhill J. S., Steel R., Chen Z. P., Scott J. W., Ling N., Tam S., Kemp B. E.* AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase // *Science*. 2011. N 332. P. 1433–1435.

38. *Oliveria S. A., Koro C. E., Yood M. U., Sowell M.* Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy // *Diabetes. Metabol. Syndrome. Clin. Res. Reviews*. 2008. N 2. P. 47-57.

39. *Pearce E. L., et al.* Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism // *Nature*. 2009. N 60(7251). P. 103–107.

40. *Rotella C. M., Monami M., Mannucci E.* Metformin beyond diabetes: new life for an old drug // *Curr Diabetes Rev*. 2006. N 2. P. 307-315.

41. *Shackelford D. B., Shaw R. J.* The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression // *Nat. Rev. Cancer*. 2009. N 8. P. 563-575.

42. *Shaw R. J., et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin // *Science*. 2005. N 310(5754). P. 1642–1646.

43. *Shikata K., Ninomiya T., Kiyohara Y.* Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence // *Cancer Sci*. 2013. N 104(1). P. 9-14.

44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. N 352. P. 854-865.

45. *Viollet B., Guigas B., Leclerc J., Hebrard S., Lantier L., Mounier R., Andreelli F., Foretz M.* AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives // *Acta Physiol (Oxf)*. 2009. N. 196. P. 81–98.

46. *Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // *Clin Sci (Lond)*. 2012. N 122(6). P. 253-70.

47. Wang Z., Lai S. T., Xie L., Zhao J. D., Ma N. Y., Zhu J., Ren Z. G., Jiang G.L. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pract.* 2014. N 106(1). P. 19-26.

48. Xiao B., Sanders M. J., Underwood E., Heath R., Mayer F. V., Carmena D., Jing C., Walker P. A., Eccleston J. F., Haire L. F., Saiu P., Howell S. A., Aasland R., Martin S. R., Carling D., Gambelin S. J. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP // *Nature.* 2011. N 472. P. 230-233.

49. Xu C. X., Zhu H. H., Zhu Y. M. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice // *World J Diabetes.* 2014. N 15. 5(3). P. 372-380.

50. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I. G., Sonenberg N., Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells // *Cancer Res.* 2006. N 66. P. 10269-10273.

51. Zarrouk M., Finlay D. K., Foretz M., Viollet B., Cantrell D. A. Adenosine-monophosphate-activated protein kinase independent effects of metformin in T cells // *PLoS One.* 2014. N 2;9(9). P. 106710.

52. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M. F., Goodyear L. J., Moller D. E. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J Clin Invest.* 2001. N 108. P. 1167-1174.

53. Zhou G. R., Myers, Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.* 2001. N 8. P. 1167-1174.

References:

1. Dedov I.I., Butrova S.A., Berkovskaja M.A. *Potencial'nye vozmozhnosti metformina v profilaktike i lechenii onkologicheskikh zabolevanii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa* [The potential of metformin in the prevention and treatment of cancer in patients with type 2 diabetes]. *Ozhirenie i metabolizm* [Obesity and Metabolism]. 2011, 1, pp. 40-49.

2. Iskakova S.S., Urazaev O.N., Bekmukhambetov E.Zh., Dvoracka M., Dvoracki G. *Immunomoduliruyushchee deistvie metformina pri monoterapii sakharnogo diabeta 2 tipa subpopulyatsii T-limfotsitov* [Immunomodulatory effects of metformin monotherapy for type 2

diabetes of T-lymphocytes subpopulations] *Sbornik II Mezhdunarodnogo kongressa «Profilaktika i lechenie metabolicheskikh narushenii i sosudistyx zabolevanii. Mezhdistsiplinarnyi podkhod»* [Digest of II International Congress "Prevention and treatment of metabolic disorders and cardiovascular disease. Interdisciplinary approach"]. Moscow, 2014, 47 p.

3. Adler A. I., Shaw E. J., Stokes T., Ruiz F. *Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance.* *BMJ.* 2009. N 338. P. 1668.

4. Algire C., Zakikhani M., Blouin M. J., Shuai J. H., Pollak M. *Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth.* *EndocrRelat Cancer.* 2008. N 15. P. 833-839.

5. Bailey C. J., Turner R. C. *Metformin* // *N Engl J Med.* 1996. N 334. P. 574-579.

6. Basen-Engquist K, Chang M. *Obesity and cancer risk: recent review and evidence* // *Curr Oncol Rep.* 2011. N 13. P. 71-76.

7. Ben Sahra, Laurent K., Loubat A., et al. *The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level.* *Oncogene.* 2008. N.27. P.3576-3586.

8. Bodmer M., Meier C., Krähenbühl S., Jick S. S., Meier C. R. *Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer.* *Diabetes Care.* 2010. N 33(6). P. 1304-1308.

9. Currie C. J., Poole C. D., Gale E. A. *The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes.* *Diabetologia.* 2009. N 52(9). P. 1766-1777.

10. Cusi K., Consoli A., DeFronzo R. A. *Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus.* *J ClinEndocrinolMetab.* 1996. N 81. P. 4059-4067.

11. Decensi A., et al. *Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis.* *Cancer Prev Res (Phila).* 2010. N 3(11). P. 1451-1461.

12. Diamanti-Kandarakis E., Economou F., Palimeri S., Christakou C. *Metformin in polycystic ovary syndrome.* *Ann N Y Acad Sci.* 2009. N 1205. P.192-198.

13. Dowling R. J., Zakikhani M., Fantus I. G., Pollak M., Sonenberg N. *Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells.* *Cancer Res.* 2007. N 67. P. 10804-10812.

14. Dowling R. J., Goodwin P. J., Stambolic V. *Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment*. BMC Med. 2011. N 9. P. 33.
15. Eikawa S., Nishida M., Mizukami S., Yamazaki C., Nakayama E., Uono H. *Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015. N 10.112(6). P. 1809-1814.
16. Evans J. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M., Alessi D. R., Morris A. D. *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients*. BMJ. 2005. N330. P. 1304-1305.
17. Foretz M., Hebrard S., Leclerc J., Zarrinpashneh E., Soty M. et al. *Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/ AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state*. J Clin Invest. 2010. N120. P. 2355- 2369.
18. Frasca F., Pandini G., Sciacca L., Pezzino V., Squatrito S., Belfiore A., Vigneri R. *The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases*. Arch Physiol Biochem. 2008. N 114. P. 23-37.
19. Gallagher E. J., LeRoith D. *Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation*. Ann N Y Acad Sci. 2011. N1243. P. 54-68.
20. Goodwin P. J., Pritchard K. I., Ennis M., Clemons M., Graham M., Fantus I. G. *Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer*. Clin Breast Cancer. 2008. N 8. P. 501-505.
21. Hemkens L. G., et al. *Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues. A cohort study*. Diabetologia. 2009. N 52(9). P. 1732-1744.
22. Hosono K., Endo H., Takahashi H., Sugiyama M., Sakai E., Uchiyama T., Suzuki K., Iida H., Sakamoto Y., Yoneda K., Koide T., Tokoro C., Abe Y., Inamori M., Nakagama H., Nakajima A. *Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial // Cancer Prev Res (Phila)*. 2010. N 3. P. 1077-1083.
23. Hundal R. S., Krssak M., Dufour S., Laurent D., Lebon V., Chandramouli V., Inzucchi S. E., Schumann W. C., Petersen K. F., Landau B. R., Shulman G. I. *Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. Diabetes. 2000. N 49. P. 2063-2069.
24. Inoki K., Zhu T., Guan K. L. *TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival*. Cell. 2003. N 115. P. 577-590.
25. Jalving M., Gietema J. A., Lefrandt J. D., de Jong S., Reyners A. K., Gans R. O., de Vries E. G. *Metformin: taking away the candy for cancer?* Eur J Cancer. 2010. N 46. P. 2369-2380.
26. Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. *Metformin: an update*. Ann Intern Med. N 137 (1). 2002. P. 25-33.
27. Landman G. W., Kleefstra N., van Hateren K. J., Groenier K. H., Gans R. O., Bilo H. J. *Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16*. Diabetes Care. 2010. N 33(2). P. 322-326.
28. Lee J. W., Soung Y. H., Kim S. Y., Lee H. W., Park W. S., Nam S. W., Kim S. H., Lee J. Y., Yoo N. J., Lee S. H. *PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas*. Oncogene. 2005. N 24. P. 1477-1480.
29. Libby G., et al. *New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2009. N 32(9). P. 1620-1625.
30. MacIver N. J., Blagih J., Saucillo D. C., Tonelli L., Griss T., et al. *The Liver Kinase B1 Is a Central Regulator of T Cell Development, Activation, and Metabolism*. The Journal of Immunology. 2011. N 187. P. 4187-4198.
31. Markman B., Atzori F., Perez-Garcia J., Tabernero J., Baselga J. *Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics*. Ann Oncol. 2010. N 21. P. 683-691.
32. McFarland M. S., Cripps R. *Diabetes mellitus and increased risk of cancer: focus on metformin and the insulin analogs*. Pharmacotherapy. 2010. N 30(11). P. 1159-1178.
33. Natali A., Ferrannini E. *Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetologia. 2006. N 49 P. 434-441.
34. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Ferrannini E., Holman R. R., Sherwin R., Zinman B. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care. 2009. N 32. P. 193-203.

35. Niraula S., Stambolic V., Dowling R. J., Ennis M., Chang M. C., Done S. J., Hallak S., Hood N., Goodwin P. J. *Clinical and biologic effects of metformin in early stage breast cancer*. *Cancer Res*. 2010. N 70(24). 104s. Abs No. P. 03-06.
36. Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. *Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS ONE*. 2012. N7(3). P. 33411.
37. Oakhill J. S., Steel R., Chen Z. P., Scott J. W., Ling N., Tam S., Kemp B. E. *AMPK is a direct adenylatecharge-regulated protein kinase*. *Science*. 2011. N 332. P. 1433–1435.
38. Oliveria S. A., Koro C. E., Yood M. U., Sowell M. *Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy*. *Diabetes. Metabol. Syndrom. Clin. Res. Reviews*. 2008. N 2. P. 47-57.
39. Pearce E. L., et al. *Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism*. *Nature*. 2009. N 60(7251). P. 103–107.
40. Rotella C. M., Monami M., Mannucci E. *Metformin beyond diabetes: new life for an old drug*. *Curr Diabetes Rev*. 2006. N 2. P. 307-315.
41. Shackelford D. B., Shaw R. J. *The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression*. *Nat. Rev. Cancer*. 2009. N 8. P. 563-575.
42. Shaw R. J., et al. *The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin*. *Science*. 2005. N 310(5754). P. 1642–1646.
43. Shikata K., Ninomiya T., Kiyohara Y. *Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence*. *Cancer Sci*. 2013. N 104(1). P. 9-14.
44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998. N 352. P. 854-865.
45. Viollet B., Guigas B., Leclerc J., Hebrard S., Lantier L., Mounier R., Andreelli F., Foretz M. *AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives*. *ActaPhysiol (Oxf)*. 2009. N. 196. P. 81–98.
46. Viollet B., Guigas B., SanzGarcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. *Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview*. *ClinSci (Lond)*. 2012. N 122(6). P. 253-70.
47. Wang Z., Lai S. T., Xie L., Zhao J. D., Ma N. Y., Zhu J., Ren Z. G., Jiang G.L. *Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014. N 106(1). P. 19-26.
48. Xiao B., Sanders M. J., Underwood E., Heath R., Mayer F. V., Carmena D., Jing C., Walker P. A., Eccleston J. F., Haire L. F., Saiu P., Howell S. A., Aasland R., Martin S. R., Carling D., Gamblin S. J. *Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP*. *Nature*. 2011. N 472. P. 230-233.
49. Xu C. X., Zhu H. H., Zhu Y. M. *Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice*. *World J Diabetes*. 2014. N 15. 5(3). P. 372-380.
50. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I. G., Sonenberg N., Pollak M. *Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells*. *Cancer Res*. 2006. N 66. P. 10269-10273.
51. Zarrouk M., Finlay D. K., Foretz M., Viollet B., Cantrell D. A. *Adenosine-mono-phosphate-activated protein kinase independent effects of metformin in T cells*. *PLoS One*. 2014. N 2;9(9). P. 106710.
52. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M. F., Goodyear L. J., Moller D. E. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. *J Clin Invest*. 2001. N 108. P. 1167-1174.
53. Zhou G. R., Myers, Li Y. et al. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. *J. Clin. Invest*. 2001. N 8. P. 1167-1174.

Контактная информация:

Уразаев Олжас Нурланович - PhD докторант по специальности «Медицина» кафедры онкологии и визуальной диагностики Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан.

Почтовый адрес: Казахстан, г. Актобе, 11, мкр. 103-18.

Телефон: моб. +7(701) 737 5443

E-mail: u_olzhas@mail.ru

**Ильиных М.Г., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Email: marinailinykh@mail.ru

Аннотация. В статье рассматриваются современные гипотезы о механизмах действия метформина. Показано, что метформин влияет не только на углеводный обмен, но также и на многие другие функции клеток.

Annotation. The article discusses modern hypotheses regarding the mechanisms of metformin action. Metformin has been shown to affect not only carbohydrate metabolism, but also many other cell functions.

Ключевые слова: метформин, гемопротейны, механизм действия, сахарный диабет, противораковый эффект, антивозрастной эффект.

Key words: metformin, hemoprotein, mechanisms, action, diabetes, anti-cancer effect, anti-aging effect.

Введение

Гипогликемические свойства метформина были известны с 20-х годов XX века, но только в 1995 году он был введен в США как препарат для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. Несмотря на широкое применение метформина (1,1-диметилбигуанида) в настоящее время в качестве препарата первой линии терапии сахарного диабета 2 типа [3], всё ещё достоверно не известен точный молекулярный механизм его действия. Некоторые авторы [5] предполагают, что нам известны лишь непрямые опосредованные пути воздействия метформина на клетки-мишени, а главный доминирующий путь, объединяющий все остальные, остаётся неясным.

В данной статье представлен обзор последних исследований, касающихся некоторых уже известных механизмов действия метформина и следующих за ними эффектов. Существуют предположения, что метформин имеет широкий потенциал действия не только на уровень глюкозы, но также на функции гема, продолжительность жизни клеток и опухолевый рост [5].

Цели исследования – проанализировать и обобщить известные гипогликемические и другие механизмы действия метформина.

Результаты и обсуждение

Метформин включён в клинические рекомендации для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) благодаря доказанной способности улучшать контроль гликемии и снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний без риска гипогликемии, увеличения массы тела и с меньшим риском развития лактатацидоза, в отличие от других препаратов [3].

Механизмы гипогликемии

С биохимической точки зрения метформин наиболее эффективен внутриклеточно, нежели внеклеточно, так как его период полувыведения из клеток, в т. ч. гепатоцитов и эритроцитов, в 8 раз больше, чем из плазмы [5]. Эти наблюдения позволяют предположить, что внутриклеточные мишени, связывающие метформин, многочисленны.

Считается, что метформин оказывает своё противодиабетическое действие за счёт ингибирования глюконеогенеза в печени путём воздействия на две молекулярные мишени внутри митохондрий гепатоцитов (рис.1).

1. Метформин частично подавляет I комплекс дыхательной цепи, что приводит к увеличению соотношения концентраций аденозинмоно- и дифосфата (АМФ/АТФ) и активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), которая оказывает множество эффектов на энергетический метаболизм, включая подавление экспрессии генов глюконеогенеза. Считается также, что увеличение концентрации АМФ и уменьшение концентрации циклического АМФ (цАМФ) ингибирует активность аденилатциклазы, важного медиатора действия глюкагона, что, в свою очередь, дезактивирует протеинкиназу А и дефосфорилирует транскрипционный фактор CREB (cAMP-response element-binding protein), что, в конечном итоге, приводит к ингибированию глюконеогенеза [7].

2. Блокирует митохондриальную глицерин-3-фосфатдегидрогеназу, играющую ключевую роль в глицерофосфатном челночном механизме, что приводит к дефициту окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (кофермента НАД⁺) и подавлению глюконеогенных реакций, включая превращение лактата в пируват [7].

Биодоступность большинства лекарств определяется абсорбцией и метаболизмом в желудочно-кишечном тракте, а также метаболизмом в печени. Поскольку метформин не претерпевает печёночный метаболизм, его биодоступность определяется в первую очередь кишечной абсорбцией. Фармакокинетические исследования [6] показали, что большая часть метформина всасывается после приёма более низких доз, чем высоких. Период полувыведения перорального метформина из крови почками составляет всего 3-4 часа. Другие исследования [2] показали, что метформин остается в желудочно-кишечном тракте в течение значительно более длительного времени и влияет на обработку глюкозы в толстой кишке, приводя к накоплению неметаболизируемого производного фтордезоксиглюкозы [7]. Механизм данного эффекта до конца пока не известен.

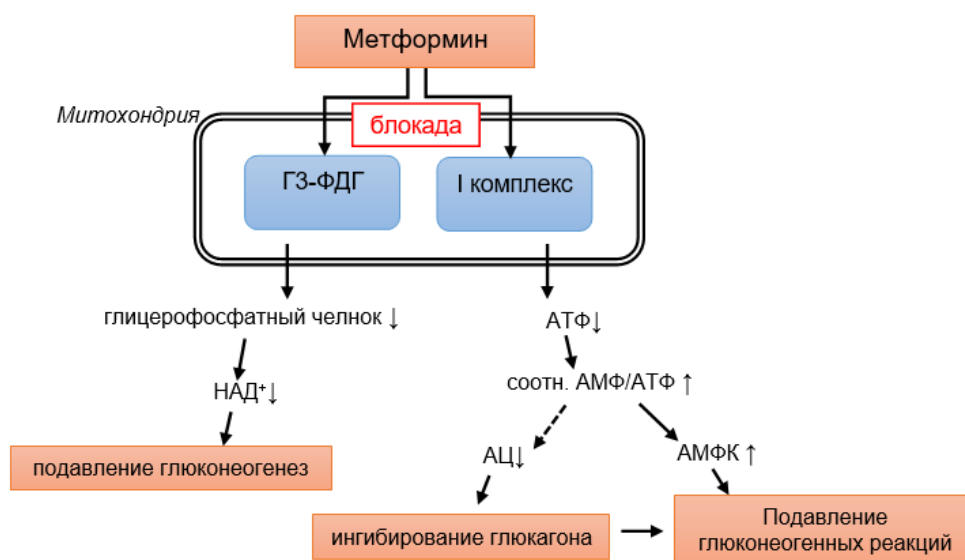


Рис.1. Внутриклеточные мишени метформина и механизмы ингибирования глюконеогенеза (Г3-ФДГ – митохондриальная глицерин-3-фосфатдегидрогеназа; НАД⁺ – никотиамидадениндинуклеотид; АТФ – аденозинтрифосфат; АМФ – аденозинтрифосфат; АЦ – аденилатциклаза; АМФК – АМФК-зависимая протеинкиназа)

GLUT-2 – переносчик глюкозы, находящийся у базолатеральной мембраны энтероцита в тонкой кишке при низкой концентрации глюкозы и переходящий в щеточную каёмку при высоких ее концентрациях [4]. Роль GLUT-2 в печени состоит в том, чтобы поглощать глюкозу после еды и выделять глюкозу в кровь во время голодания. Считается, что метформин может снижать его функцию или экспрессию, что приводит к снижению выделения глюкозы печенью. После большого мета-анализа почти 8000 пациентов с СД2 появились сведения, что некоторые генетически опосредованные варианты GLUT-2 более чувствительны к метформину и лучше реагируют на терапию [6].

GLUT-5 – переносчик фруктозы, который постоянно находится в щеточной каёмке энтероцитов [4]. Проведено исследование [8] действия некоторых веществ, включая метформин, на экспрессию генов транспортеров глюкозы и фруктозы. В первой группе крыс диета с высоким содержанием фруктозы повышала уровень насыщенных свободных жирных кислот, тем самым снижая экспрессию GLUT-5, и ингибировала окисление жиров, что приводило к быстрому увеличению массы тела. Во второй группе в диету с высоким содержанием фруктозы ввели также приём метформина, что привело к повышенному содержанию моно- и полиненасыщенных свободных жирных кислот и увеличению экспрессии GLUT-5. Таким образом, метформин предотвращает развитие индуцированной фруктозой метаболической дисфункции и, как следствие, ожирение.

Кроме этого, существуют исследования [10], которые показали прямое влияние метформина на функцию и рост микробиома в кишечной среде: метформин стимулирует рост и увеличение численности *Akkermansia muciniphila*

и *Bifidobacterium adolescentis*, что связано с усилением синтеза их нуклеиновых кислот, и влиянием на бактериальный транспорт металлопротеинов и синтез комплексов, ответственных за транспорт разных металлов. Вероятнее всего, лечение метформином влияет на экспрессию генов микробиома, связанных с метаболизмом короткоцепочечных жирных кислот [7].

Механизмы развития других эффектов метформина

Существуют предположения о том, что метформин замедляет старение клеток, один из механизмов которого – изменение их ответа на стресс путём регуляции «биологических часов» под влиянием каскада киназ семейства TOR (англ. target of rapamycin – мишень рапамицина). Ингибирование TOR-каскада переключает программы развития и роста на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса, что позволяет лучше справляться со спонтанным внутриклеточным стрессом и жить дольше. Активация АМФК под действием метформина приводит к косвенному ингибированию киназы mTOR. Таким образом, показано, что метформин, как активатор АМФК и аутофагии, защищающей клеточные органеллы, обладает супрессивным действием на механизм старения.

Известно также о двойном противораковом механизме метформина: косвенно через активацию АМФК, в том числе, снижая поглощение глюкозы раковыми клетками, и напрямую, подобно антифолатным химиотерапевтическим средствам, повреждая метаболизм фолатов в опухолевых клетках [9].

В ходе большого исследования [5], было выяснено, что метформин образует комплексы с широким спектром ионов переходных металлов, таких как Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} (и, предположительно, с Fe^{2+} и Mg^{2+}), за счёт чего напрямую взаимодействует с гемопротеинами (цитохром С и P450, миоглобин, гемоглобин и т.д.), ослабляя окисление в них гема. Так как эритроциты используют глюкозу в качестве источника энергии, они могут быть мишенями метформина, который защищает гемопротеины и способствует поддержанию в них нормальных клеточных функций. Возможно, этот механизм действия метформина потенциально очень важен.

Хроническое воспаление, связанное с ожирением, действует на адипоциты и гепатоциты и является одним из основных факторов инсулинорезистентности и нарушений гликолипидного гомеостаз при метаболическом синдроме и СД2. Новые данные [7] показали, что метформин способен уменьшать мета-воспаление, посредством активации АМФК ингибируя экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО) в макрофагах и моноцитах. Это также может способствовать уменьшению воспаления сосудистой стенки при атеросклерозе [7].

Выводы:

1. Механизмы влияния метформина на углеводный обмен включают в себя ингибирование I комплекса дыхательной цепи, глицерофосфатного челнока,

активацию АМФК, ингибирование процессов глюконеогенеза, а также действие на трансмембранный перенос глюкозы в печени и кишечнике.

2. Метформин обладает большим количеством плеiotропных эффектов, включая замедление клеточного старения, противоопухолевое действие, защиту гем-содержащих белков от окисления, а также ингибирование воспалительных процессов.

Список литературы:

1. Bailey C.J. Metformin: historical overview / C.J. Bailey // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60. – №9. – P. 1566–1576.

2. Czyzyk A. Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose / A. Czyzyk, J. Tawecki, J. Sadowski, I. Ponikowska, Z. Szczepanik // *Diabetes*. – 1968. – Vol. 17. – №8. – P. 492-498.

3. Foretz M. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus / M. Foretz, B. Guigas, B. Viollet // *Nat Rev Endocrinol*. – 2019. – Vol. 15. – №10. – P. 569-589.

4. Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease / H. Koepsell // *Pflugers Arch*. – 2020. – Vol. 472. – №9. – P. 1207-1248.

5. Li X. Metformin Affects Heme Function as a Possible Mechanism of Action/X. Li, X. Wang, M.P Snyder // *G3 (Bethesda)*. – 2019. – Vol.9. – №2. – P.513–522.

6. Liang X. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response /X. Liang, K.M. Giacomini // *J Pharm Sci*. – 2017. – Vol. 106. – №9. – P. 2245-2250.

7. Minamii T. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut / T. Minamii, M. Nogami, W. Ogawa // *J Diabetes Investig*. – 2018. – Vol.9. – №4. – P.701–703.

8. Molepo M. A Study on Neonatal Intake of Oleanolic Acid and Metformin in Rats (*Rattus norvegicus*) with Metabolic Dysfunction: Implications on Lipid Metabolism and Glucose Transport / M. Molepo, A. Ayeleso, T. Nyakudya [et al] // *Molecules*. – 2018. Vol. 23. – №10. – P. 2528

9. Podhorecka M. Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects /M. Podhorecka, B. Ibanez, A. Dmoszyńska // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2017. – Vol. 71. – P. 170-175.

10. Wu H. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug / H. Wu, E. Esteve, V. Tremaroli [et al] // *Nat Med*. – 2017. – Vol. 23. – №7. – P.850-858.