

*В.Н. Анисимов, И.Г. Попович, П.А. Егормин, М.Л. Тындык,
М.Н. Юрова, М.А. Осипов*

Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических испытаний

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

В статье представлен анализ результатов 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. Анतिकанцерогенный эффект бигуанидов был изучен в отношении 17 органов-мишеней у животных 3 видов, включая 25 линий и разводов мышей, 4 линии крыс и 1 разводку 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. В опытах *in vitro* с использованием 46 клеточных линий, полученных из злокачественных новообразований 15 локализаций, и в опытах *in vivo* на бестимусных мышях с ксенографтами 31 линии опухолей человека метформин оказал тормозящее действие на рост подавляющего их числа. Эти данные позволяют заключить, что имеются существенные доказательства антиканцерогенного и противоопухолевого действия антидиабетических бигуанидов у экспериментальных животных.

Ключевые слова: метформин, антидиабетические бигуаниды, профилактика и лечение рака, старение, грызуны

Профилактика рака – одна из главных задач фундаментальной и клинической онкологии. Как было подчеркнуто в преамбуле к издаваемой Международным агентством по изучению рака (МАИР) серии Руководств по предупреждению рака, превентивные стратегии охватывают химические, иммунологические, диетические и поведенческие вмешательства, которые могут задержать, блокировать или обратить вспять процесс канцерогенеза или уменьшать

действие основных факторов риска [69]. В течение последнего десятилетия отмечается всплеск интереса к данным о существенном снижении риска развития новообразований при приеме антидиабетического бигуанида метформина. По некоторым оценкам, ежегодно выписывается более 120 миллионов рецептов на метформин для лечения сахарного диабета 2 типа, и этот препарат уже спас от смерти, обусловленной злокачественными новообразованиями, больше людей, чем любой препарат в истории медицины [81]. Недавно было объявлено об амбициозном проекте клинических испытаний названном TAME (Targeting Aging with Metformin), предложенном Nir Barzilai и его сотрудниками из Медицинского колледжа им. Альберта Эйнштейна в Нью-Йорке [50]. Авторы проекта предполагают давать метформин в течение 5-7 лет 3000 пациентам в возрасте 70-80 лет, у которых уже есть одно или два из трех ассоциированных с возрастом заболеваний (болезни сердца, рак, когнитивные заболевания), что, как ожидается, приведёт к задержке развития этих патологий и увеличению продолжительности их жизни. Лица с сахарным диабетом типа 2 не могут быть включены в протокол, поскольку они уже получали метформин. В основу проекта положены данные об увеличении под влиянием препарата продолжительности жизни мышей и крыс [14,15,17,20,22] и результаты клинического наблюдения, выявившего увеличение на 15% выживаемости больных диабетом 2 типа, получавших метформин, по сравнению со здоровыми людьми без диабета [23]. В связи с этим вопрос о безопасности длительного приема метформина лицами, не страдающими диабетом, представляется принципиальным и приоритетным.

В настоящей статье представлен анализ результатов доклинических исследований по антиканцерогенному и противоопухолевому эффекту метформина (N,N-диметилбигуанида), фенформина (1-фенилэтилбигуанида) и буформина (1-бутилбигуанида гидрохлорида) и перспективы их широкого внедрения в клиническую практику. Механизмы антиканцерогенного и противоопухолевого действия бигу-

анидов обсуждаются в ряде недавних обзоров [6,8,25,26,36,48,49,64,68].

Основные этапы изучения антиканцерогенного действия антидиабетических бигуанидов

В 1970-х годах В.М. Дильман выдвинул предположение, что антидиабетические бигуаниды могут быть перспективными средствами для торможения развития злокачественных новообразований и замедления старения [37,38]. В середине 1970-х годов в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова он инициировал серию экспериментов по проверке этой гипотезы. В 1974 г. впервые было показано, что фенформин угнетает индуцируемый 7,12-диметилбенз(а)антраценом (ДМБА) канцерогенез в молочной железе самок крыс [6]. Пять лет спустя была опубликована первая статья, в которой сообщалось о тормозящем действии фенформина на спонтанный канцерогенез молочной железы и увеличении продолжительности жизни у самок мышей высококорактовой линии СЗН/Sn [40]. В тот же период был установлен тормозящий эффект фенформина и буформина на спонтанный канцерогенез у самок крыс [1,22], канцерогенез, вызванный ДМБА или N-нитрозометилмочевинной (НММ) в молочной железе крыс [3,22], 1,2-диметилгидразином (ДМГ) в толстой кишке крыс [5, 7], НММ и N- нитрозэтилмочевинной (НЭМ) в почках и нервной системе крыс [2,10], рентгеновским облучением в лимфоидной ткани крыс [4]. В 1987 году результаты экспериментальных исследований антиканцерогенного действия антидиабетических бигуанидов были обобщены в специальном разделе изданной в США монографии «Канцерогенез и старение» [12].

В 1977 г. В.М. Дильман [38] выдвинул концепцию метаболической иммуннодепрессии, и предложил использовать бигуаниды и калорийно ограниченную диету для метаболической реабилитации онкологических больных. В клинических наблюдениях было показано, что применение фенформина угнетает метастазирование и увеличивает 5-летнюю выживаемость пациентов раком молочной железы, желудка и толстой кишки [6,24,41]. В конце 1970-х годов из-за высокой частоты побочных эффектов (лактатного ацидоза) фенформин был запрещен для клинического использования. Тогда же началось широкое применение метформина, обладающего гораздо менее выраженными побочными эффектами. После волны публикаций по антиканцерогенному действию фенформина и буформина в 1974-1985 гг. с абсолютным пиком в 1980-1982 годы, в течение последующих 20 лет была опубликована только одна работа об угнетающем хи-

мический канцерогенез поджелудочной железы действии метформина у хомячков [75]. Складывалось впечатление, что интерес к этому вопросу был потерян и весьма впечатляющие эффекты были забыты.

В 2003 г. были опубликованы результаты наших ранних исследований антиканцерогенного и геропротекторного эффектов антидиабетических бигуанидов, проанализированных с применением самых современных методов вариационной статистики и математического моделирования в Институте демографических исследований Общества Макса-Планка в Росток, Германия [22] после чего была начата новая серия экспериментов с использованием метформина.

В 2005 г. было впервые показано, что метформин препятствует канцерогенезу в молочной железе и увеличивает продолжительность жизни самок HER-2/neu трансгенных мышей [16]. В этом же году появились сообщения, что у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих метформин, существенно уменьшается риск рака молочной железы [28,43]. Эти исследования индуцировали новую волну работ по этому направлению. Поиск в базе данных PubMed Национальной медицинской библиотеки США на ключевые слова «метформин и рак» выявил 1 публикацию в 1995 г., 33 статьи в 2000 г., 88 – в 2005 г., 175 – в 2010 г., 280 - в 2012 г., 350 в 2013 г., 407 - в 2014 г. и 438 - на конец 2015 г. База данных содержит уже более двух сотен отчетов и мета-анализов эпидемиологических данных, в подавляющем большинстве свидетельствующих о снижении под влиянием метформина риска развития злокачественных новообразований многих локализаций у больных сахарным диабетом 2-го типа. Мы отсылаем читателей к наиболее всеобъемлющим из них [6,65,55,84].

В течение 2005-2010 гг. были опубликованы 19 оригинальных статей с результатами исследований антиканцерогенного действия метформина, буформина и фенформина на разных моделях у грызунов и в 2011 - 2015 гг. – более 30 статей. Анализ имеющихся данных о результатах опытов *in vivo* о влиянии антидиабетических бигуанидов на канцерогенез показал, что всего использовано более 20 экспериментальных моделей канцерогенеза. Они включают в себя модели спонтанного канцерогенеза (у крыс и мышей), канцерогенеза, индуцированного 17 различными химическими канцерогенами и опухолевыми промоторами, вирусами, специальными диетами, ионизирующей радиацией (рентгеновским и гамма-облучением), а также модели с участием различных генетически модифицированных (трансгенных и нокаутных) мышей (табл. 1).

Таблица 1.
Список канцерогенных агентов, в отношении которых был изучен антиканцерогенный эффект антидиабетических бигуанидов у лабораторных грызунов [13,14].

Тип канцерогенов	Канцерогенный агент
Химические канцерогены	Азоксиметан (АОМ) Бензо(а)пирен (БП) 7,12-диметилбенз(а)антрацен (ДМБА) 1,2-диметилгидразин (ДМГ) Декстран сернокислый натрия (DSS) 20-метилхолантрен (МХ) 4-метилнитрозамино-1-(3-пиридил)-1-бутанон (МНАПБ) N-нитрозобис(2-оксипропил)амин (НБОПА) N-нитрозодиэтиламин (НДЭА) N-нитрозометилмочевина (НММ) N-нитрозоэтилмочевина (НЭМ) Стрептозотоцин Табачный конденсат Тамоксифен 12-О-тетрадеканолфорбол-13-ацетат (ТФА) Уретан Эстрадиол-17β
Ионизирующая радиация	Общее рентгеновское облучение Гамма-лучи
Вирусы	Аденовирус LSA+L -Kras; trp53 MMTV (мышинный вирус рака молочной железы) MMTV-neu;p53+/- MMTV-PyVT
Генетически модифицированные животные	Онкоген HER-2/neu Онкоген ArcMin/+ Онкоген HBx LID, liver-IGF-1-deficient mice; PTEN+/-
Диета	Высокожировая диета Насыщенная углеводами высокожировая диета

Среди химических канцерогенов были представители соединений разных классов: полициклические ароматические углеводороды (БП, ДМБА, МХА), нитрозосоединения (АОМ, Д МГ, НДЭА, НММ, НЭМ и др.), гормон эстрадиол-17β и антиэстроген тамоксифен, канцерогены прямого и непрямого (нуждающиеся в метаболической активации) действия, так называемые полные канцерогены, обладающие как иницирующим, так и промотирующим действием, а также промоторы канцерогенеза (ТФА, DSS). Использовались модели с однократным, курсовым и хроническим воздействием канцерогенов местного и системного действия, модели трансплацентарного и двухстадийного канцерогенеза.

Эффект антидиабетических бигуанидов был изучен в отношении 17 органов/тканей-мишеней (табл. 2), в том числе: на моделях опухолей молочной железы – 19 экспериментов, опухолей толстой и тонкой кишки – 14 работ, печени – 7, матки – 5, легких – 4, что отражает важность этих локализаций для клинической практики. Влияние бигуанидов на общую частоту спонтанных опухолей оценивалось в 11 исследованиях. Были отмечены положительные результаты (тормозящий эффект) при применении бигуанидов в моделях канцерогенеза 12 локализаций (70,6%). На моделях рака печени в 6 из 7 работ (85,7%), толстой кишки в 8 из 11 исследований (72,7%) наблюдался положительный эффект бигуанидов, тогда как на моделях рака молочной железы тормозящий эффект этих препаратов проявился в 13 из 19 экспериментов (68,4%). Следует от-

Таблица 2.
Влияние антидиабетических бигуанидов на спонтанный и индуцированный канцерогенез в различных органах и тканях у лабораторных грызунов [13,14]

Орган / ткань-мишень	Количество исследований	Количество положительных результатов	Отсутствие эффекта
Молочная железа	19	13	6
Гипофиз	2	2	0
Щитовидная железа	2	2	0
Кожа	3	3	0
Мягкие ткани	2	2	0
Матка	5	5	0
Шейка матки	1	1	0
Легкие	4	4	0
Слизистая полости рта	1	1	0
Поджелудочная железа	4	4	0
Островки Лангганса	1	1	0
Печень	7	6	1
Тонкая кишка	3	1	2
Толстая кишка	11	8	3
Почка	2	2	0
Лимфоидная ткань	5	4	1
Нервная ткань	2	2	0
Общая частота опухолей	11	5	6
Всего	85	66 (77,6%)	19 (22,4%)

метить, что не наблюдалось ни одного случая стимуляции канцерогенеза под влиянием антидиабетических бигуанидов.

В опытах на млекопитающих были использованы хомячки (1 линия), крысы (4 линии) и мыши (25 линий и сублиний), среди которых были высокоинбредные, аутбредные (беспородные), мутантные (трансгенные и нокаутные) линии мышей (табл. 3). Только в одном исследовании были использованы мыши с ожирением и сахарным диабетом [53]. При исследовании влияния бигуанидов на спонтанный и индуцированный канцерогенез в большинстве случаев препараты начинали вводить молодым взрослым (2–3-мес.) животным вскоре после полового созревания. В единственной работе был изучен эффект введения метформина, начатом в молодом, взрослом и старческом возрасте [18]. Кроме того, только в одном исследовании метформин вводился неонатально [21]. Всесторонний анализ результатов и детали экспериментальных исследований антиканцерогенного действия антидиабетических бигуанидов представлены нами в ряде недавних работ [13–15].

Таблица 3.

Список линий и пол лабораторных грызунов, использованных при изучении антиканцерогенного эффекта антидиабетических бигуанидов [13, 14].

Вид	Линия
Мыши	A/J, ApсMin/+, Balb/c, B6C3F1, CD1, C3H/Sn, C57BL/6, C57BL/6 (HBxTg), db/d, FVB/N, FVB/N-Tg, HBx, ICR, KPC, LID, LSA+L-Kras; trp53, p48Cre/+, LSL-ras G12D, Outbred, PTEN+/-, SHR, Swiss, Swiss H, 129/Sv
Крысы	F344, LIO, Sprague-Dawley, Wistar
Хомячки	Не указано

Влияние метформина на рост опухолевых линий *in vitro*

В многочисленных опытах была продемонстрирована способность антидиабетических бигуанидов и, в частности, метформина тормозить рост различных линий опухолей *in vitro* (табл. 4). Так, в концентрации 10–80 ммоль/л метформин ингибировал рост 5 различных линий холангиокарциномы [45,54], тормозил пролиферацию клеток гепатоцеллюлярного рака (Bel-7402/5-Fu, Huh-7), что сопровождалось увеличением количества фосфорилированной АМФК и ингибированием активности mTOR [62,86]. Добавление в культуру клеток метформина останавливало пролиферацию и сдерживало миграцию химиорезистентных клеточных штаммов колоректального рака HT-29 и HCT-116 [66], а также снижало активность гексокиназы и повышало активность пируватдегидрогеназы в опухолевых клетках, тем самым угнетая уровень анаэробного гликолиза [53]. В клетках немелкоклеточного рака легкого (A549, SK-MES-1) метформин снижал экспрессию NLK–серин треониновой киназы, что сопровождалось выраженным антипролиферативным эффектом [79]. В дозе 5–20 ммоль метформин *in vitro* статистически значимо подавлял рост клеток глиобластомы человека (U87, U251, LN18, SF 767), одной из самых агрессивных опухолей головного мозга. При экспозиции клеток глиобластомы U251 метформин наряду с антипролиферативным эффектом снижал экспрессию bcl-2, повышал уровни каспазы 3 и Вах, тогда как в клетках SF 767 метформин стимулировал сдвиг в сторону гликолиза, ингибировал функцию митохондрий, снижал уровень Ki 67 [77,89].

Таблица 4.

Влияние метформина на рост злокачественных новообразований *in vitro*

Происхождение опухоли	Опухолевая линия	Доза	Эффект*	Авторы
Холангиокарцинома	HuCCТ-1; TFK-1; RBE HCCC-9810; SSP25	10–80 ммол	↓	[45,54]
Гепатокарцинома	Bel-7402/5-Fu; Huh-7	10–25 ммол	↓	[62,86]
Колоректальный рак	HT-29; HCT-116; LoVo	5–40 ммол	↓	[53,66]
Рак легкого	A549; SK-MES-1	5 ммол	↓	[79]
Рак мочевого пузыря	5637; T 24	2–20 ммол	↓	[88]
Глиобластома	U87; U 251; LN18; SF 767	5 – 20 ммол	↓	[77,89]
Ретинобластома	Y79&WERI	1,2– 10 ммол	↓	[29]
Плоскоклеточный рак	HSC-3; HSC-4; EC1094; EC 9706	2,5–40 ммол	↓	[82,85]
Остеосаркома	MG 63	10–30 ммол	↓	[31]
Аденокарцинома пищевода	OE19; OE33; SK-GT4 OACM 5.1C	20–40 ммол	↓	[44]
Аденокарцинома яичника	SKOV3ip1; SKOV3 OVCAR3	10–40 ммол	↓	[59,84, 87]
Папиллярный рак щитовидной железы	BCPAP; BHP10-3SC	0.5–20 ммол	↓	[34]
Рак молочной железы	MCF-7; BT-474; SK-BR-3; MDA-MB-231; 4T1 BT 20 MDA – MB -453; 47D	30 мкмол – 9 ммол	=	[73,83, 90]
Рак предстательной железы	LNCaP; DU145; PC-3; LNCaP	50 мкмол -5 ммол	↓	[68]
Рак шейки матки	HeLa	2,5–20 ммол	=	[68]

*↓ - торможение роста; = отсутствие эффекта.

Метформин ингибировал *in vitro* рост плоскоклеточных карцином ротовой полости (HSC-3, HSC-4) [82] и пищевода (EC 109, EC 9706), повышая при этом уровень фосфорилированной АМФК [85]. В линиях рака мочевого пузыря (5637, T 24) при добавлении метформина наблюдалось снижение активности циклин Д1- и Д4-зависимых киназ, увеличение АМФК, подавление mTOR [88]. Добавление в культуральную среду метформина блокировало пролиферацию и миграцию клеток остеосаркомы [31], аденокарциномы пищевода (OE19, OE33, SK-GT4, OACM 5.1C) [44], аденокарциномы яичников [59], двух разных линий ретинобластомы человека [29], папиллярного рака щитовидной железы [34], увеличивая при этом уровень активированной АМФК.

Особый интерес представляют исследования влияния метформина на клеточные линии рака молочной железы. Угнетение пролиферации клеток BT474 (ER+ HER 2+), BT20 (ER- HER 2 -), MDAMB231, MDAMB453 (ER - HER 2-), MCF 7, T47D (ER + HER 2 -), ассоциированное с увеличением активированной АМФК, наблюдалось во всех случаях применения метформина в дозе 8 ммол ($p < 0,01$) [90]. Однако в более поздней работе метформин не оказывал тормозящего пролиферацию действия в нормогликемических условиях в отношении клеточных линий MCF-7 (люминальный А), BT-474 (люминальный В), SK-BR-3 (HER 2 +) и MDA-MB-231 (трижды негативный) [73]. Следует отметить, что в этой работе были использованы только низкие дозы препарата – 2 ммол. В исследованиях других авторов был подтвержден антипролиферативный эффект метформина в отношении MCF 7 и MDA – MB -231 линий рака молочной железы (табл. 5).

Всего мы проанализировали эффект метформина в отношении 53 линий клеточных культур опухолей 15 локализаций. Отсутствие эффекта метформина было зарегистрировано только в отношении некоторых линий опухолей молочной железы, тогда как во всех остальных случаях метформин оказывал угнетающий эффект на рост опухолей (табл. 6).

Первые работы по изучению противоопухолевого эффекта бигуанидов были выполнены во второй половине XX века [6]. В 1968 г. было показано, что метформин и буформин тормозили рост асцитной карциномы Эрлиха на 30% и 41%, соответственно [63]. Несколько позднее обнаружено усиление под влиянием фенформина противоопухолевого действия алкилирующего препарата 1,3-бис(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (BCNU) на развитие перевиваемого мышинного лейкоза L1210 [32]. Фен-

формин (2 мг/мышь) незначительно тормозил рост перевиваемых саркомы-180, плоскоклеточного рака шейки матки у мышей и карциномы Уокера у крыс (на 19,9; 19,4 и 19,7% , соответственно, $p > 0,05$), но достоверно подавлял рост гепатомы-22а (29,5%, $p = 0,05$) и карциномы легкого Льюис (46,9% $p < 0,05$) и существенно тормозил рост опухолей при комбинации с цитостатиком циклофосфамидом и гидразином сульфатом [39]. Фенформин не оказал влияния на способность увеличивать противоопухолевый эффект и выживаемость мышей при его комбинации с введением циклофосфамида на модели плоскоклеточного рака шейки матки мышей (штамм SCC) [39]. Фенформин в дозах 0,5-2 мг/мышь тормозил рост асцитного и солидного вариантов карциномы Эрлиха [9]. Применение метформина не влияло на рост карциномы легкого Льюис [11] и перевивного рака молочной железы HER-2/neu, но тормозило его рост при комбинации с мелатонином [19]. Метформин не оказывал влияния на рост сингенного рака молочной железы (штамм 66с14) у мышей Balb/c, содержащихся на низкокалорийной диете, но существенно угнетал рост опухоли у мышей, получавших высокожировую диету [67] (табл. 4).

В последнее десятилетие активно изучается способность метформина подавлять злокачественный рост ксенографтов опухолей человека у бестимусных мышей. В исследованиях доказано выраженное противоопухолевое действие метформина на различные типы опухолей, которое проявляется в уменьшении объема опухоли и снижении интенсивности её роста. Метформин животные получали либо внутрь с питьевой водой и через желудочный зонд, либо в инъекциях внутрибрюшинно. В подавляющем большинстве работ было показано статистически значимое торможение роста опухолей по сравнению с контролем (табл. 5). Перевивались ксенографты опухолей молочной железы (MDA-MB-435, MDA-MB-231, MDA-MB-436, MMTV-ErbB2), плоскоклеточного рака (CAL27, WSU-HN6, SCC25, EC109), аденокарциномы желудка (MKN74), В клеточной лимфомы (Daudi) и Т клеточной лимфомы (Jurkat), поджелудочной железы (PANC-1), эндометриоидной аденокарциномы (Hec1A, Ishikawa, МесРК), а также мочевого пузыря (5637), нейробластомы (SH-SY5Y, SK-N-BE(2)) и ретинобластомы (Y79). При экспозиции мышей к метформину внутрь использованы дозы от 100 мг/кг до 750 мг/кг в сутки. Следует отметить, что эффект наблюдался вне зависимости от применяемой дозы. Наряду с торможением роста опухолей, в группах мышей, получавших метформин, оценивались дополнительные параметры по сравнению с контролем - такие как

Таблица 5.
Влияние антидиабетических бигуанидов на рост ксенографтов опухолей человека у бестимусных мышей

Ткань-мишень	Опухолевый штамм	Разовая доза	Способ введения	Эффект	Авторы
Рак молочной железы	MDA-MB-435	750 мг/кг	внутрь	↓	[67]
	MDA-MB-231	200-250 мг/кг	внутрь	↓	[27, 33]
	MDA-MB-468	50 мг/кг	зонд	↓	[58]
	BT-474-HER-2+	200 мкг/мл	внутрь	↓	[52]
	MCF10-ER-src	200 мкг/мл	внутрь	↓	[51]
	MIAPaCa-2	2-5 мг/мл	внутрь	↓	
Лимфома	Daudi	2 мг/мышь	в/бр	↓	[78]
	Urkat	4 мг/кг	в/бр	↓	
	Ishikawa	5 мг/мл	внутрь	↓	
	МесРК	5 мг/мл	внутрь	↓	
	EC	250 мг/кг		=	[76]
Ретинобластома	Y79	250 мг/кг	в/бр	=	[29]
Глиобластома	U87; LN 18	300-400 мг/кг	внутрь	↓	[77,89]
Нейробластома	SH-SY5Y	100-250 мг/кг	внутрь	↓	[57]
	SK- N-BE(2)	100-250 мг/кг	внутрь	↓	
Рак предстательной железы	PC3	200 мкг/мл	внутрь	↓	[52]
	LNCaP	200 мкг/мл	внутрь	↓	[51]
	DU145	200 мкг/мл	внутрь	↓	
Рак легкого	A375	200 мкг/мл	внутрь	↓	[51]
Гепатоцеллюлярный рак	SNU-449	200 мкг/мл	внутрь	↓	[51]
	Huh1; Huh7	250 мг/кг	в/бр	↓	[74]
Колоректальный рак	CRHCT-116	200 мг/кг	внутрь	↓	[61,66]
Аденокарцинома яичника	SKOV3ip1	250 мг/кг		↓	[59]

Таблица 6.
Влияние антидиабетических бигуанидов на рост перевиваемых опухолей у грызунов

Вид, линия	Опухолевый штамм	Препарат, доза	Эффект	Авторы
Мыши BDF1	Лейкемия -1210	Фенформин+BCNU	↓	[35]
Мыши BALB/c	Плоскоклеточный рак шейки матки у мышей, SCC	Фенформин, 2 мг/мышь	=	[39]
	Саркома-180		=	
Мыши C3HА	Гепатома-22а		↓	
Мыши C57BL/6	Карцинома легкого Льюис		↓	
Мыши BDF1	Лейкемия -1210		=	
Крысы ЛИО	Карцинома Уолкера-256	Фенформин, 5 мг/мышь	=	
Мыши (CBAxС57BL)F1	Асцитная карцинома Эрлиха	Фенформин, 0,5 – 2 мг/мышь	↓	[9]
	Солидная карцинома Эрлиха		↓	
Мыши C57BL/6J	LLC1 (карцинома легкого Льюис)	Метформин	=	[11]
Мыши FVB/N	HER2/neu карцинома молочной железы	Метформин 1-2 мг/мл	=	[19]
		Метформин + мелатонин	=	
Мыши SHR	Солидная карцинома Эрлиха	Метформин	↓	

экспрессия VEGFR [67], Ki 67 [27], Cyclin D1 [57, 88], апоптотическая активность [33,67], а также количество фосфорилированного m-TOR, P-AMPK [67,88].

Активно изучается совместное применение метформина с различными противоопухолевыми

агентами. В работе [52] было исследовано использование МТФ совместно с цитостатиками на опухолевый рост. Мышам перевивались различные опухолевые штаммы – молочной железы (BT 474, MDA-MB-231) и предстательной железы (PC3), далее выполнялось 4 внутриопухолевые

инъекции карбоплатина 20 мг/кг, паклитаксела 10 мг/кг, доксорубицина 4 мг/кг и 1 мг/кг. Инъекции назначались на 10,15,20 и 25 дни ППО. Противоопухолевые препараты вводились либо самостоятельно, либо в комбинации с метформином внутрь с питьевой водой в дозе 200 мкг/мл. Выявлено уменьшение объема опухоли при сочетанном использовании всех цитостатиков с метформином. Также на модели перевиваемой опухоли предстательной железы было доказано, что добавление метформина к доксорубицину не только потенцирует эффект цитостатика, но может способствовать снижению дозы доксорубицина в 4 раза без ущерба для эффективности [52]. В другой работе этих же авторов на мышах с перевитой опухолью MCF10-ER-Src молочной железы было подтверждено противоопухолевое действие метформина вне зависимости от дозы доксорубицина. Отмечено, что метформин в комбинации с химиотерапией проявляет наибольшую активность при воспалительных формах опухолей (предстательная железа, меланома, гепатоцеллюлярный рак), где повышен IL-6, так как снижает активность Src [51]. Метформин у мышей с ксенографтом опухоли легкого способен усиливать цитостатический эффект цисплатина, вероятно, за счет снижения экспрессии MMP 2, VEGF C и VEGFR 3 [32] а также противоопухолевое действие паклитаксела; при этом в группе совместного применения цитостатика и метформина увеличивается количество каспазы 3 - ведущего эффекторного фермента апоптоза [72]. При назначении этого бигуанида мышам вместе с таргетной терапией (траметиниб, темсиrolimus, эверолимус, эрлотиниб, сорафениб) также наступает статистически значимое усиление противоопухолевого действия при меланоме с мутацией NRAS, Т клеточной лимфоме, раке молочной железы и гепатоцеллюлярном раке соответственно [58,74,78,83]. Однако, следует отметить отсутствие эффекта при использовании метформина с карбоплатином при раке эндометрия [76].

Резюмируя, необходимо подчеркнуть, что результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что добавление метформина усиливает противоопухолевый эффект химиопрепаратов (как цитостатиков, так и таргетных). В ряде случаев применение метформина позволяло снизить дозу цитостатика без ущерба эффективности. Клинически это проявляется в снижении объема опухоли. Возможными механизмами могут быть как снижение активности опухолевых ферментов, увеличение количества АМФК, ингибирование сигнального пути mTOR, уменьшение экспрессии ростовых факторов и сосудисто-эндотелиального фактора роста, а также усиление клеточной гибели путем активации ключевых ферментов апоптоза.

Значение дозы и пути введения на эффекты метформина

Выбор адекватной дозы и способа введения метформина широко обсуждается при анализе результатов экспериментальных работ. Ряд авторов полагает, что дозы метформина, обычно используемые в опытах *in vitro*, существенно превышают его концентрацию в крови больных [68]. Показано, что после однократного введения метформина концентрация метформина в плазме у больных с диабетом 2-го типа была в диапазоне от 0,5 до 2 мкг/мл (4 мкмол до 15 мкмол) [46]. В большинстве исследований *in vitro* метформин тормозил опухолевый рост в дозах от 0,5 до 50 ммол, что, действительно, гораздо больше, чем его уровень в крови у человека.

В исследованиях противоопухолевого эффекта метформина на бестимусных «голых» мышах с ксенографтами опухолей человека, а также в опытах с различными штаммами перевиваемых мышинных опухолей, препарат вводили с питьевой водой в концентрациях от 0,1 до 5 мг/мл, орально или внутривентриально в дозах от 50 до 300 мг/кг веса тела [13,14,47,60]. В исследованиях антиканцерогенного потенциала метформина его давали с питьевой водой в концентрациях от 0,1 до 1 мг/мл, с кормом дозах от 800 до 2000 ppm (частей на миллион), через рот в дозах от 100 до 300 мг/кг массы тела [13,14]. При длительном введении метформин накапливается в плазме и не связывается с белками плазмы. Накопление ^{14}C -метформина было изучено у мышей через 1 час после внутривентриальной инъекции (250 мг/кг) или введения зондом (5 мг/мл) и у мышей, получавших метформин с питьевой водой (5 мг/мл) *ad libitum* в течение 5 дней [70]. Авторы наблюдали практически одинаковый характер распределения препарата после его однократного внутривентриального или внутривентриального введения с уровнями примерно в 4,5 раза выше в печени, чем в легких. Абсолютный уровень метформина составил 6.1 мкмол в плазме крови мышей, которым было позволено пить MF *ad libitum*, тогда как у мышей, которым препарат вводили однократно внутривентриально или зондом в желудок – 29,1 и 12,27 мкмол, соответственно.

Предполагается, что эквивалентная доза для человека (мг/кг) равна дозе для животных (мг/кг) $\times K_m$ животных / K_m человека, где вид и значения K_m основаны на площади поверхности тела (K_m для взрослого человека весом 60 кг = 37, и K_m для мыши весом 20 г = 3 [71]). Подсчитано, что ежедневное внутривентриальное введение метформина в дозе 125 мг/кг мыши эквивалентно дозе 600 мг для человека среднего веса 60 кг, причем, доза 125 мг/кг примерно в 4 раза меньше

максимально безопасной дозы метформина (2500 мг/день) [80]. Таким образом, при введении метформина в дозах менее 500 мг/кг у мышей его уровень в плазме крови практически аналогичен таковому у больных сахарным диабетом. Наши расчеты показали, что использованная в наших экспериментах доза метформина 100 мг/кг соответствует 300 мг/м² площади поверхности тела. Пересчет для людей дает в среднем 510 мг/м², что гораздо меньше обычно назначаемой в клинической практике дозы 1,0 – 2,5 г в день. Как видно исследования влияния различных способов введения метформина в различных дозах будут полезны для подбора наиболее оптимальных схем для профилактики и лечения рака.

Заключение

История применения антидиабетических бигуанидов в онкологии, начало которой было положено в 70-х годах прошлого века в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова В.М. Дильманом и его коллегами, довольно драматична и, кажется, еще не пришла к «happy end» в настоящее время. Первые публикации в 1974-1982 годы, свидетельствовавшие о высоком потенциале фенформина и буформина в предотвращении спонтанного и индуцированного химическими канцерогенами, рентгеновским облучением и вирусами канцерогенеза, не получили надлежащей степени оценки, отвечающей реальной важности этих интересных находок. В то время как эксперименты *in vitro* и *in vivo* представляют новые доказательства антиканцерогенные потенциала бигуанидов, а большинство клинических наблюдений демонстрирует защитный эффект метформина применительно ко многим локализациям рака, в ряде публикаций по результатам клинических исследований не получено убедительных доказательств его эффективности [6, 56]. Недавно было опубликовано интервью с N. Chandel [30], который как объяснение возможных причин этой непоследовательности привел довольно сардонической комментарий М. Pollack — одного из лидеров в этой теме: «проблемы с метформином состоят в том, что он дешёв, широко доступен, имеет большой профиль безопасности, и может быть использован каждым». Действительно, трудно сказать лучше. В базе данных PubMed под такие слова, как «метформин и рак» число индексированных документов растёт экспоненциально с нуля в 1990 году до более чем 2700 в январе 2016 г. Среди них около 185 обзоров по данной теме были опубликованы только за последние 5 лет. Представляется оправданным полагать, что эффективность МФ должны оцениваться согласно критериям, опыту и правилам МАИР.

Работа поддержана частично грантом 14-04-01653 Российского фонда фундаментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Влияние буформина и дифенина на продолжительность жизни, эстральную функцию и частоту спонтанных опухолей у самок крыс // *Вопр. онкол.* - 1980. - Т. 26. № 6. - С. 42-28.
2. Анисимов В.Н., Александров В.А., Белоус Н.М., Васильева И.А. Торможение буформином трансплацентарного бластомогенного эффекта N-нитрозометилмочевины у крыс // *Бюлл. exper. биол. мед.* - 1980. - Т. 89. - № 7. - С. 88-90.
3. Анисимов В.Н., Белоус Н.М., Васильева И.А., Дильман В.М. Торможение фенформином развития опухолей молочной железы, индуцированных у крыс N-нитрозометилмочевинной // *Экспер. онкол.* - 1980. - Т. 2. - № 3. - С. 40-43.
4. Анисимов В.Н., Белоус Н.М., Прокудина Е.А. Торможение фенформином радиационного канцерогенеза у самок крыс // *Экспер.онкол.* - 1982. - Т. 4ю - № 6. - С. 26-29.
5. Анисимов В.Н., Пожарисский К.М., Дильман В.М. Влияние фенформина на бластомогенный эффект 1,2-диметилгидразина // *Вопр. онкол.* - 1980. - Т. 26. - № 8. - С. 54-58.
6. Берштейн Л. М. Бигуаниды: экспансия в практическую онкологию: (прошлое и настоящее) / - Санкт-Петербург: Эскулап, 2010. - 141 с.
7. Дильман В.М., Софронов В.Н., Анисимов В.Н. и др. Устранение фенформином иммунодепрессии, вызванной 1,2 - диметилгидразином у крыс // *Вопр. онкол.* - 1977. - Т. 23. - № 8. - С. 50-54.
8. Пархитко А. А., Фаворова О. О., Анисимов В. Н., Хенске Э. П. Киназа mTOR: регуляция, роль в поддержании клеточного гомеостаза, развитии опухолей и старении // *Биохимия.* 2014. - Т. 79. - № 2. - С. 128-143.
9. Шихман А.Р., Лебедев К.А., Дильман М.В. Тормозящее влияние фенформина (фенитилбигуанида) на рост карциномы Эрлиха // *Вопр. онкол.* - 1981. - № 2. - С. 67-69.
10. Alexandrov V.A., Anisimov V.N., Belous N.M. et al. The inhibition of the transplacental blastomogenic effect of nitrosomethylurea by postnatal administration of buformin to rats // *Carcinogenesis.* - 1980. - Vol. 1. - P. 975-978.
11. Algire C., Zakikhani M., Blouin M.J. et al. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth // *Endocr. Relat. Cancer.* - 2008. - Vol. 15. - P. 833-839.
12. Anisimov V.N. *Carcinogenesis and Aging*, Vols. 2. - Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1987. - 146 p.
13. Anisimov V.N. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reappraisal of experimental data // *Ann. Transl. Med.* - 2014. - Vol. 2. - No. 6. - P. 60.
14. Anisimov V.N. Metformin for cancer and aging prevention: is it a time to make the long story short? // *Oncotarget.* - 2015. - Vol. 6. - № 37. - P. 39398-39407.
15. Anisimov V.N., Bartke A. The key role of growth hormone - insulin - IGF-1 signaling in aging and cancer // *Critical Rev. Oncology/Hematology.* 2013. -Vol. 87. - P. 201-223.
16. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. et al. Effect of metformin on life span and on the development of spon-

- taneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Exp. Gerontol.* 2005. - Vol. 40. - P.685-693.
17. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A., et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // *Cell Cycle.* - 2008. - Vol. 7. - P.2769-2773.
18. Anisimov V.N., Berstein L.M., Popovich I.G. et al. If started early in life, metformin increases life span and postpones tumors in female SHR mice. // *Aging (Albany, NY).* - 2011. - Vol. 3. - P. 148-157.
19. Anisimov V.N., Egormin P.A., Piskunova T.S. et al. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo // *Cell Cycle*, 2010. - Vol. 9. - P. 188-197.
20. Anisimov V.N., Piskunova T.S., Popovich I.G. et al. Gender differences in metformin effect on aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice // *Aging (Albany, NY).* - 2011. - Vol. 2. - P. 945-958.
21. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice neonatally exposed to metformin. // *Cell Cycle.* - 2015. - Vol. 14. - No. 1. - P. 46-55.
22. Anisimov V.N., Semenchenko A.V., Yashin A.I. Insulin and longevity: antidiabetic biguanides as geroprotectors // *Biogerontology.* - 2003. - Vol. 4. - № 5. - P. 297-307.
23. 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. - Vol. 16. - P. 1165-1173.
24. Berstein L.V. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. // *Aging (Albany NY).* - 2012. - Vol. 4. - P. 320-329.
25. Blagosklonny M.V. Common drugs and treatments for cancer and age-related diseases: revitalizing answers to NCI's provocative questions // *Oncotarget.* - 2012.- Vol. 3. - P.1711-1724.
26. Blagosklonny M.V. Selective anti-cancer agents as anti-aging drugs // *Cancer Biol. Ther.* - 2013. - Vol. 14. - P.1092-1097.
27. Bolin L., Zeying F., Susan M. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // *Cell Cycle.* - 2009. - Vol. 8. - P. 2031-2040.
28. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylurea or insulin. // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29. P. 254-258.
29. Brodowska K., Theodoropoulou S., Meyer Zu Hörste M. et al. Effects of metformin on retinoblastoma growth in vitro and in vivo // *Int. J. Oncol.* - 2014. - Vol. 45. - P. 2311-2324.
30. Chandel N. Four key questions about metformin and cancer // *BMC Biol.* - 2014. - Vol. 24. - P. 12-85.
31. Chen X., Hu C., Zhang W. Metformin inhibits the proliferation, metastasis, and cancer stem-like sphere formation in osteosarcoma MG63 cells in vitro // *Tumour Biol.* - 2015. - Vol. 36 -P. 9873-9883.
32. Chen Y., Chen G. Combined therapeutic effect and molecular mechanisms of metformin and cisplatin in human lung cancer xenografts in nude mice // *J. Cancer Res. Ther.* - 2015. - Vol. 11. - P. 324-330.
33. Cheong J. Dual inhibition of tumor energy pathway by 2-deoxyglucose and metformin. Is effective against a broad spectrum of preclinical cancer models // *Mol. Cancer Therap.* - 2011. - Vol. 10 (12). - P. 2350-2362.
34. Cho S., Yi K., Han S. Therapeutic potential of metformin in papillary thyroid cancer in vitro and in vivo // *Mol. Cell Endocrinol.* - 2014. - Vol. 393. - P. 24-29.
35. Cohen M.H., Strauss B.L. Enhancement of the antitumor effect of 1,3-bis(2-chloroethyl)-l-nitrosourea (BCNU) by phenylethylbiguanide (phenformin) // *Oncology.* - 1976. - Vol. 33. - P. 257-259.
36. Corominas-Faja B., Quirantes-Piné R., Oliveras-Ferraros C. et al. Metabolomic fingerprint reveals that metformin impairs one-carbon metabolism in a manner similar to the antifolate class of chemotherapy drugs // *Aging (Albany NY).* - 2012. - Vol. 4. - P. 80-98.
37. Dilman V.M. Age-associated elevation of hypothalamic threshold to feedback control and its role in development, aging and disease // *Lancet.* 1971. - Vol. 1. - P. 1211-1219.
38. Dilman V.M. Ageing, metabolic immunodepression and carcinogenesis // *Mech. Ageing Dev.* - 1978. - Vol. 8. - P. 153-173.
39. Dilman V.M., Anisimov V.N. Potentiation of anti-tumor effect of cyclophosphamide and hydrazine sulfate by treatment with the antidiabetic agent, 1-phenylethylbiguanide (phenformin) // *Cancer Lett.* - 1979. - Vol. 7. - P. 357-361.
40. Dilman V.M., Anisimov V.N., Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice // *Gerontology.*- 1980. - Vol. 26. - P. 241-246.
41. Dilman V.M., Berstein L.M., Yevtushenko T.P. et al. Preliminary evidence on metabolic rehabilitation in cancer patients // *Arch. Geschwulstforsch.* - 1988. - Vol. 58. - P. 175-183.
42. Dilman V.M., Berstein L.M., Zabezhinski M.A. et al. Inhibition of DMBA-induced carcinogenesis by phenformin in the mammary gland of rats // *Arch. Geschwulstforsch.* - 1978. - Vol. 48. - P. 1-8.
43. Evans J.M., Donnelly A., Emslie-Smith A.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. // *BMJ.* - 2005. - Vol. 330. - P. 1304-1305.
44. Fujihara S., Kato K., Morishita A. et al. Antidiabetic drug metformin inhibits esophageal adenocarcinoma cell proliferation in vitro and in vivo // *Int. J. Oncol.* - 2015. - Vol. 46. - P. 2172-2180.
45. Fujimori T., Kato K., Fujihara S. et al. Antitumor effect of metformin on cholangiocarcinoma: In vitro and in vivo studies // *Oncol Rep.* - 2015. - Vol. 34. - P. 2987-2996.
46. Graham G.G., Punt J., Arora M. Clinical pharmacokinetics of metformin // *Clin. Pharmacokinet.* - 2011. - Vol. 50 (2). - P. 81-98.
47. Grossmann M.E., Yang D.Q., Guo Z. et al. Metformin treatment for the prevention and/or treatment of breast/mammary tumorigenesis // *Curr. Pharmacol. Rep.* - 2015. - Vol. 1. - P. 312-323.
48. Halicka H.D., Zhao H., Li J. et al. Potential anti-aging agents suppress the level of constitutive mTOR- and DNA damage- signaling // *Aging (Albany NY).* - 2012. - Vol. 4. - P. 952-965.
49. Halicka H.D., Zhao H., Li J. et al. Genome protective effect of metformin as revealed by reduced level of con-

- stitutive DNA damage signaling // *Aging* (Albany NY). - 2011. - Vol. 3. - P. 1028-1038.
50. Hall S.S. A trial for the ages // *Science*. - 2015. - Vol. 349. - P. 1275-1278.
51. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. - 2013. - Vol. 110. - P. 972-977.0
52. Iliopoulos D., Hirsch H.A., Struhl K. Metformin decreases the doses of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types // *Cancer Res*. - 2011. - Vol. 71. - P. 3196-3201.
53. Jia Y., Ma Z., Liu X. et al. Metformin prevents DMH-induced colorectal cancer in diabetic rats by reversing the warburg effect // *Cancer Med*. - 2015. - Vol. 4 (11). - P. 1730-1741.
54. Jiang X., Ma N., Wang D. et al. Metformin inhibits tumor growth by regulating multiple miRNAs in human cholangiocarcinoma // *Oncotarget*. - 2015. - Vol. 6 (5). - P. 3178-94.
55. Kasznicki J., Sliwinska A., Drzewoski Z.J. Metformin in cancer prevention and therapy // *Ann. Transl. Med*. - 2014. - Vol. 2 (6). - P. 57.
56. Kowal B., Stang A., Rathmann W., Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK // *Pharmacoepidemiol Drug. Saf*. - 2015. Jul 1. doi: 10.1002/pds.3823.
57. Kumar A., Al-Sammarraie N., Di Pette D., Singh U. Metformin impairs Rho GTPase signaling to induce apoptosis in neuroblastoma cells and inhibits growth of tumors in the xenograft mouse model of neuroblastoma // *Oncotarget*. - 2014. - Vol. 5 (22). - P. 11709-11722.
58. Lau Y., Du X., Rayannavar V. Metformin and erlotinib synergize to inhibit basal breast cancer // *Oncotarget*. - 2014. - Vol. 5 (21). - P. 10503-10517.
59. Lengyel E., Litchfield L., Mitra A. et al. Metformin inhibits ovarian cancer growth and increases sensitivity to paclitaxel in mouse models // *Am. J. Obstet. Gynecol*. - 2015. - Vol. 212 (4). - P.479.e1-479.e10.
60. Li J., Hernanda P.Y., Bramer W.M. et al. Anti-tumor effects of metformin in animal models of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. -2015. Jun 1. - Vol. 10 (6). - e 0127967.
61. Li W., Wang Q.L., Liu X. et al. Combined use of vitamin D3 and metformin exhibits synergistic chemopreventive effects on colorectal neoplasia in rats and mice // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. -2015. - Vol.8. - P. 139-148.
62. Ling S., Tian Y., Zhang H. Metformin reverses multi-drug resistance in human hepatocellular carcinoma Bel-7402/5-fluorouracil cells // *Mol. Med. Rep*. - 2014. - Vol. 10. - P. 2891-2897.
63. Lugaro G., Giannattasio G. Effect of biguanides on the respiration of tumour cells // *Experientia*. - 1968. - Vol. 4. - P. 794-795.
64. Martin-Castillo B., Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Metformin and cancer// Doses, mechanisms and the dandelion and hermetic phenomenon // *Cell Cycle*. - 2010. - Vol. 9. - P. 1057-1064.
65. Moiseeva O., Deschênes-Simard X., Pollak M., Ferbeyre G. Metformin, aging and cancer. // *Aging* (Albany NY). - 2013. - Vol. 5. - P. 330-331.
66. Nangia-Makker P., Yingjie Y., Vasudevan A. Metformin: A Potential Therapeutic Agent for Recurrent Colon Cancer // *PLoS One*. - 2014. - Vol. 9 (1). - P. e84369.
67. Phoenix K., Vumbaca F., Claffey K. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model // *Breast Cancer Res. Treat*. - 2008. - Vol. 113. - P. 101-111.
68. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology // *J. Clin. Invest*. - 2013 - Vol. 123. - P. 3693-3700.
69. Preamble to the IARC Handbooks of Cancer Prevention. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Carotenoids. - Vol. 2. - Lyon: IARC. - 1998. - Vol. 2. - P. 3-14.
70. Quinn B.J., Kitagawa H., Memmott R.M. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment // *Trends Endocrinol. Metab*. - 2013. - Vol. 24. - P. 469-480.
71. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. // *FASEB J*. - 2008. - Vol. 22. - P. 659-661.
72. Rocha G., Dias M., Ropelle E. et al. Metformin Amplifies Chemotherapy-Induced AMPK Activation and Antitumoral Growth // *Clin. Cancer Res*. - 2011. - Vol. 17 (12). - P. 3993-4005.
73. Sadighi S., Amanpour S., Behrouzi B. et al. Lack of metformin effects on different molecular subtypes of breast cancer under normoglycemic conditions: an in vitro study // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. - 2014. - Vol. 15 (5). - P. 2287-2290.
74. Saito T., Chiba T., Yuki K. Metformin, a diabetes drug, eliminates tumor-initiating Hepatocellular Carcinoma Cells // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8 (7). - e70010.
75. Schneider M.B., Matsuzaki H., Haorah J. et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. // *Gastroenterology*. - 2010. - Vol. 120.- P. 1263-1270.
76. Schrauvena S., Coenegrachtsa L., Cattaneo A. The antitumor effect of metformin with and without carboplatin on primary endometrioid endometrial carcinoma in vivo // *Gynecologic Oncology* - 2015. - Vol. 138. - P. 378-382.
77. Sesen J., Dahan P., Scotland S. et al. Metformin inhibits growth of Human glioblastoma Cell. and Enhances Therapeutic Response // *PLoS One*. - 2015. - Vol. 10 (4). - e 0123721.
78. Shi W., Xiao D., Wang L. et al. Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy // *Cell Death Dis*. - 2012. - Vol. 3. - e 275.
79. Suwei D., Liang Z., Zhimin L. et al. NLK functions to maintain proliferation and stemness of NSCLC and is a target of metformin // *J. Hematol. Oncol*. - 2015. - Vol. 8 (1). - P. 120.
80. Tan X.L., Bhattacharyya K.K., Dutta S.K. et al. Metformin suppresses pancreatic tumor growth with inhibition of NFkB / STAT3 inflammatory signal. // *Pancreas* - 2015. - Vol. 44. - P. 636-647.
81. Taubes G. Cancer prevention with a diabetes pill? // *Science*. - 2012. - Vol.3 35. - P. 29.
82. Wang L., Wang Z., Zhao X. et al. The inhibitory effect of metformin on oral squamous cell carcinoma // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. - 2015. - Vol. 50. - P. 360-365.
83. Wang Y., Wei J., Li L. et al. Combined use of metformin and everolimus is synergistic in the treatment of breast cancer cells // *Oncol. Res*. - 2015. - Vol. 22 (4). - P. 193-201.

84. Wu L, Zhu L, Prokop LJ, Murad MH. Pharmacologic therapy of diabetes and overall cancer risk and morality: a meta-analysis of 265 studies // *Sci. Rep.* – 2015. – 5, 10147; doi: 10.1038/srep10147.
85. Xianbin C., Xi H., Xiaojun T. et al. Metformin Induced AMPK Activation, G0/G1 Phase Cell Cycle Arrest and the Inhibition of Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinomas In Vitro and In Vivo // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (7). – e0133349.
86. Yan W., Lin F., Wen T. et al. Metformin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma Huh-7 cells in vitro and its mechanism // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2013. – Vol. 35 (10). – P. 742-746.
87. Yasmeen A., Beauchamp MC, Piura E. Induction of apoptosis by metformin in epithelial ovarian cancer: involvement of the Bcl-2 family proteins // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Vol. 121. – P. 492-498.
88. Zhang T., Guo P., Zhang Y. et al. The antidiabetic drug metformin inhibits the proliferation of bladder cancer cells in vitro and in vivo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 4603-24618.
89. Zhiyun Y., Gang Z., Guifang X. et al. Metformin and temozolomide act synergistically to inhibit growth of glioma cells and glioma stem cells in vitro and in vivo // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6 (32). – P. 32930-32943.
90. Zhuang Y., Miskimins W. Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27Kip1 or p21Cip1 // *J. Mol. Signal.* – 2008. – Vol. 3. – P. 18.

Поступила в редакцию 25.12.2015 г.

*V.N.Anisimov, I.G.Popovich, P.A.Egormin, M.L.Tyndyk,
M.N.Yurova, M.A.Osipov*

Prospects of use of antidiabetic biguanides for cancer prevention and treatment: results of preclinical studies

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

The critical analysis of preclinical testing of anticarcinogenic and antitumor activity of biguanides presented in this paper. Experiments have been conducted using in total more than 20 models of carcinogenesis including models of spontaneous, chemically-, radiation- and virus-induced carcinogenesis, as well as carcinogenesis induced by special fat diets and by genetic modification in rodents. Cancer preventive effect of biguanides has been studied in relation to total tumor incidence and to 17 target organs in animals of 3 species, including 25 various strains of mice, 4 strains of rats and 1 strain of hamsters using various routes of administration and doses. In the majority of cases (86%) the exposure to biguanides leads to inhibition of carcinogenesis. In 14% of the cases inhibitory effect of the drugs was not observed, however there was no any case of stimulation of carcinogenesis by antidiabetic biguanides. Metformin suppressed tumor growth in the majority of in vitro studies conducted in 46 different cell lines originated from malignant tumors of 15 localization as well as in athymic mice with xenografts of 31 tumor lines. It was concluded that there are sufficient experimental evidences of anticarcinogenic and antitumor effects of antidiabetic biguanides revealed in a number of models of induced and spontaneous carcinogenesis.

Key words: metformin, antidiabetic biguanides, cancer prevention and treatment, aging, rodents