

РОЛЬ МЕТФОРМІНУ В ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ



**Любота
Роман Вікторович**

лікар-онколог, старший лаборант
кафедри онкології
03187, Україна, м. Київ,
просп. Академіка Глушкова, 25, кв.25
тел.: (044) 450-82-32
e-mail: lyubota@ukr.net

**Р.В. Любота¹, О.С. Зотов¹, Р.І. Верещако¹,
В.Є. Чешук¹, І.І. Любота²**

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²Київський міський клінічний онкологічний центр

ВСТУП

Метформін (диметилбігуанід) – лікарський засіб класу бігуанідів, що належить до групи пероральних гіпоглікемічних засобів і застосовується в ендокринології для лікування цукрового діабету 2 типу (ЦД2) з 1958 р. Даний препарат серед найбільш часто призначуваних пероральних протидіабетичних засобів (близько 120 млн. осіб у світі приймають метформін). Застосування метформіну в пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням поряд з гіпоглікемічним ефектом приводить до зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів. Це єдиний антидіабетичний препарат, який знижує ризик смерті від серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті. Він входить до Приблизного переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO Model List of Essential Medicines) поряд з іншим пероральним антидіабетичним препаратом, похідним сульфанілсечовини, – глібенкламідом [25].

Широке і повсьденне використання метформіну як препарату першої лінії для лікування хворих ЦД2 призвело до частого одночасного призначення препарату з протипухлинними засобами в хворих із злоякісними новоутвореннями різної локалізації та цукровим діабетом. Підвищення ефективності протипухлинної терапії у хворих з ЦД2, які отримують бігуаніди, порівняно з пацієнтами, що приймають інші гіпоглікемічні засоби, слугувало передумовою для вивчення можливих протипухлинних механізмів дії метформіну.

У цій роботі наведені дані епідеміологічних,

доклінічних і клінічних досліджень протипухлинної ефективності метформіну.

Механізм дії метформіну

Молекулярною основою гіпоглікемічних ефектів метформіну є здатність препарату гальмувати транспорт електронів дихального ланцюга мітохондрій, стимулювати транслокацію GLUT 4 переносників з цитозолу в клітинну мембрану, а також активувати тирозинкінази інсулінового рецептора й аденозинмонофосфат-залежну протеїнкіназу (АМФК (AMP-activated protein kinase)). В експериментальних дослідженнях виявлено, що протипухлинний ефект метформіну обумовлений активацією АМФК, що відіграє ключову роль в енергетичному балансі клітини. Активація АМФК приводить до гальмування процесів анаболізму (пригнічення неоглюкогенезу в гепатоцитах і ліполізу в адипоцитах, зниження синтезу білка шляхом інгібування Mtor (mammalian target of rapamycin)) та запуску процесів катаболізму в клітині (підвищення гліколізу, окиснення жирних кислот), зупинення клітинного циклу в G0/G1-фазі і стимуляції р53-залежної автофагії клітини [3, 4]. Крім того, метформін здатний безпосередньо (без участі АМФК) блокувати білок Mtor, який стимулює біосинтез білків і сприяє росту та проліферації клітин, проявляючи тим самим антипроліферативну активність [2]. Механізм протипухлинної дії метформіну схематично зображений на рис. 1.

Дослідження з вивчення ролі метформіну для профілактики та лікування раку

Ефективність застосування метформіну для профілактики і лікування злоякісних новоутворень

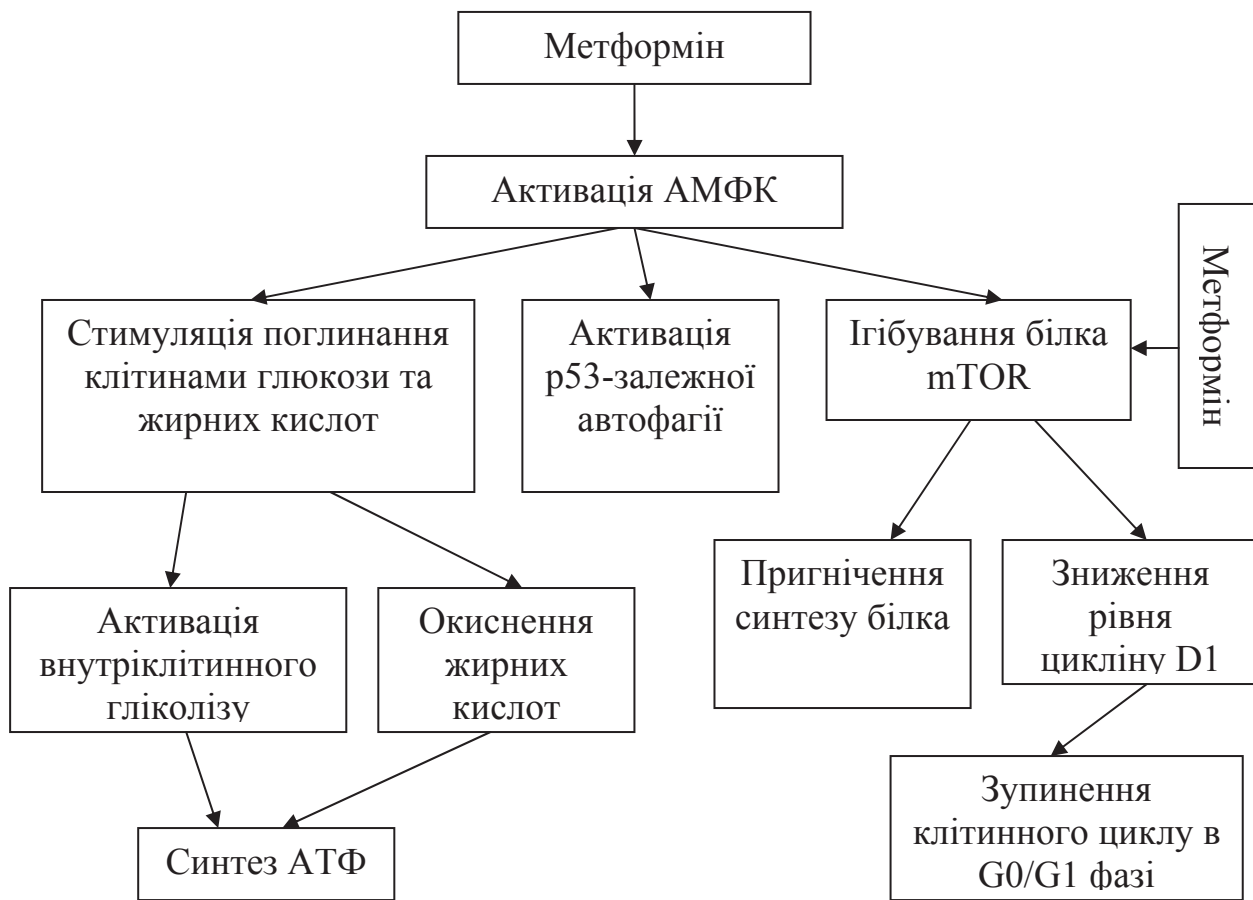


Рис. 1. Механізм протипухлинної дії метформіну.

доведена в епідеміологічних, експериментальних та клінічних дослідженнях.

Доклінічні дослідження

Дослідження *in vitro*

Результати низки досліджень *in vitro* вказують на протипухлинну ефективність метформіну при раку передміхурової, молочної та підшлункової залоз, а також при раку стравоходу, шлунка, ендометрію, яєчників, ободової кишки і гепатоцелюлярній карциномі (табл. 1).

У даних дослідженнях доведено ефективність застосування метформіну для лікування злоякісних пухлин *in vitro* завдяки здатності препарату провокувати зупинення клітинного циклу в G0/G1- або S-фазі за рахунок пригнічення синтезу цикліну D1, пригнічуючи тим самим ріст і проліферацію пухлинних клітин, а також індукувати p53-залежний апоптоз останніх. Також важливою є здатність метформіну *in vitro*: викликати загибель стовбурових клітин раку молочної залози при малих концентраціях, пригнічувати експресію ErbB-2, відновлювати чутливість до лапатинібу клітин MCF-7/HER2 LapR клітинних ліній людського раку

молочної залози і потенціювати цитостатичну дію доксорубіцину.

Дослідження *in vivo*

Результати доклінічних досліджень протипухлинної ефективності застосування метформіну *in vivo* наведені в табл. 2.

Вплив метформіну на розвиток спонтанного раку молочної залози вивчали на MMTV-HER2/neu трансгенних мишах, у яких внаслідок гіперекспресії HER2/neu практично в усіх особин розвивається аденокарцинома молочної залози з метастазами в легені. Застосування метформіну в мишей у дозі, порівнянній із середньою терапевтичною дозою, яка використовується для лікування ЦД2 у людей, призводить до збільшення періоду до розвитку аденокарциноми молочної залози і тривалості життя мишей [1]. У дослідженні M.B. Schneider і співавт. (2001) дві групи хом'яків перебували на дієті з високим вмістом жирів і отримували канцероген N-nitrosobis-(2-охорпропул)amine протягом 42 тижнів. У контрольній групі у 50% хом'яків виявлено рак підшлункової залози, а в тварин, які отримували метформін разом з дієтою з високим вмістом жирів

Результати досліджень з вивчення протипухлинної ефективності метформіну *in vitro*

Автор	Локалізація раку	Висновки
Ben Sahra I., Laurent K., Loubat A. et al. [3]	Передміхурова залоза	Метформін пригнічує ріст і проліферацію клітин раку передміхурової залози людини (LNCaP, PC3 і DU145 клітинних ліній раку передміхурової залози) шляхом інгібування цикліну D1
Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G. et al. [26]	Молочна залоза	Метформін інгібує ріст клітин раку молочної залози шляхом активації АМФК
Liu B., Fan Z., Edgerton S.M., et al. [16]		Метформін блокує клітинний цикл в S-фазі й індукує апоптоз клітин тричі негативного раку молочної залози
Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreros C., Menendez J.A. [23]		Метформін пригнічує експресію ErbB-2 шляхом інгібування білка mTOR у SKBR3 і MCF-7/HER2 клітинних лініях людського раку молочної залози
Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tsihchlis P.N., Struhl K. [9]		Метформін у малих дозах (0,1–0,3 ммоль/л) селективно викликає загибель стволових клітин раку молочної залози. Метформін справляє синергічний ефект для доксорубіцину
Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreros C., del Barco S. et al. [22]		Метформін відновлює чутливість до лапатинібу в MCF-7/HER2 LapR клітинних лініях людського раку молочної залози
Kobayashi M., Kato K., Iwama H. et al. [14]	Стравохід	Метформін інгібує ріст клітин T.T, KYSE30 і KYSE70 клітинних ліній людського плоскоклітинного раку з ороговінням стравоходу шляхом зниження рівня цикліну D1
Kato K, Gong J, Iwama H et al. [13]	Шлунок	Метформін інгібує проліферацію клітин MKN1, MKN45 і MKN74 клітинних ліній людського раку шлунка шляхом зниження рівня цикліну D1
Wang L.W., Li Z.S., Zou D.W. et al. [24]	Підшлункова залоза	Метформін викликає апоптоз у ASPC-1, VxPc-3, PANC-1 і SW1990 клітинних лініях людського раку підшлункової залози
Miyoshi H, Kato K, Iwama H et al. [26]	Печінка	Метформін ініціює зупинення клітинного циклу в G0/G1 фазі клітин Alex, HLE і Huh7 людської гепатоцелюлярної карциноми
Buzzai M., Jones R.G., Amaravadi R.K. et al. [11]	Ободова кишка	Метформін пригнічує ріст HCT116P53-/- клітинних ліній людського раку товстої кишки і викликає p53-залежну автофагію клітин
Gotlieb W.H., Saumet J., Beauchamp M.C. et al. [12]	Яєчники	Метформін пригнічує проліферацію клітин OVCAR-3 і OVCAR-4 клітинних ліній людського раку яєчників
Takahashi A., Kimura F., Yamanaka A. et al. [21]	Ендометрій	Метформін пригнічує ріст і викликає апоптоз клітин культури людського раку ендометрію (Ishikawa endometrial cancer cells)

не спостерігалося жодного випадку розвитку раку підшлункової залози [20].

Епідеміологічні дослідження

Низка ретроспективних епідеміологічних досліджень показали зниження ризику розвитку злякисних новоутворень в осіб із ЦД2, які отримували метформін, порівняно з пацієнтами, що прий-

мали інші гіпоглікемічні лікарські засоби. J.M. Evans і співавт. (2005) повідомили, що застосування метформіну асоціюється зі зниженням ризику виникнення онкологічних захворювань серед хворих ЦД2. При цьому спостерігалася зворотна залежність між тривалістю прийому препарату і ризиком розвитку злякисних пухлин, тобто чим

Доклінічні дослідження протипухлинної ефективності метформіну

Автор	Локалізація раку	Висновки
Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. et al. [1]	Молочна залоза	Метформін пригнічує розвиток спонтанних пухлин молочної залози у Her2/neu трансгенних мишей
Schneider M.B., Matsuzaki H., Haorah J. et al. [20]	Підшлункова залоза	Метформін запобігає розвитку канцероген-індукованого раку підшлункової залози у хом'яків

довше пацієнти приймали метформін, тим нижче у них ризик захворіти на злоякісні новоутворення [7].

S.L. Bowker і співавт. (2006) у популяційному дослідженні, що включало 10309 хворих ЦД2, порівнювали ризик смерті від злоякісних новоутворень серед пацієнтів, що приймали як монотерапію метформін, препарати сульфанілсечовини та інсулін. Смертність від злоякісних пухлин за період спостереження (5 років) склала 3,5% (245 з 6969) для пацієнтів, які приймали метформін, 4,9% (162 з 3340) при лікуванні ЦД2 препаратами сульфанілсечовини і 5,8% (84 з 1443) при застосуванні інсуліну [5].

G. Libby і співавт. (2009) провели обсерваційне дослідження, в яке включили 8170 пацієнтів із ЦД2 за період з 1994 по 2003 рр. З них 4085 хворих приймали метформін (дослідна група) і 4085 – інші гіпоглікемічні лікарські засоби (контрольна група). Злоякісні пухлини діагностовані у 7,3% пацієнтів з дослідної групи порівняно з 11,6% у контрольній групі. Медіана часу до встановлення діагнозу злоякісного новоутворення в контрольній групі склала 2,6 року проти +3,5 року серед хворих, які приймали метформін ($p < 0,001$) [15].

Паралельно з вивченням впливу метформіну на ризик розвитку та смертності від онкологічних захворювань проводилися дослідження ефективності препарату при різних локалізаціях пухлинного процесу. Наприклад, дослідження T.J. Murtola і співавт. (24723 хворих) виявило, що ризик розвитку раку передміхурової залози у чоловіків із ЦД2, які приймають метформін протягом 7 років, на 34% нижче порівняно з пацієнтами, що не приймають жодних гіпоглікемічних засобів [19]. Подібні результати отримані при раку підшлункової залози та ободової кишки [6, 17].

Особливої уваги заслуговує дослідження S. Jiralerspong і співавт. (2009). У дослідження включили 2529 жінок, які отримували неoad'ювантну поліхіміотерапію (НПХТ) з приводу раку молочної залози (РМЗ) з 1984 по 2007 рр. Хворих розділили

на три групи: перша ($n = 68$) – хворі на ЦД, що отримували метформін під час НПХТ, друга ($n = 87$) – хворі на ЦД, які не отримували метформін під час НПХТ, третя ($n = 2374$) – жінки з РМЗ без ЦД. Усі пацієнтки отримали 3–6 циклів по одній з антрацикліновмісних схем: фторурацил, доксорубіцин і циклофосфамід; доксорубіцин і циклофосфамід; фторурацил, епірубіцин і циклофосфамід. Виявлено, що частота повної морфологічної відповіді (пМВ) у групі метформіну була статистично значуще більшою (24%; 95% ДІ 13–34%), ніж у групі, що не застосовувала метформін (8%; 95% ДІ 2,3–14%), і в групі без ЦД (16%; 95% ДІ 15–18%; $p = 0,02$). При проведенні багатовимірного моделювання, після корекції за наявністю ЦД, індексом маси тіла, віком, стадією, ступенем диференціювання пухлини, статусом рецепторів до естрогену і прогестерону, експресією Her2/neu, а також застосування таксанів у неoad'ювантній хіміотерапії, встановлено, що застосування метформіну виявилось незалежним фактором, що пророкує пМВ (відношення шансів 2,95; 95% ДІ 1,07–8,17; $p = 0,04$) [11].

Клінічні дослідження

Результати наведених вище досліджень стали передумовою для проведення клінічних досліджень, спрямованих на встановлення ролі метформіну в лікуванні онкологічних захворювань. На сьогоднішній день пошук в онлайн-системі реєстрації клінічних досліджень ClinicalTrials.gov з використанням ключових слів metformin + cancer + treatment виявив понад 200 досліджень, що оцінюють ефективність і безпечність застосування метформіну для лікування онкологічних хворих [10]. Найцікавіші з них, на наш погляд, представлені в табл. 3.

Крім наведених у табл. 3 досліджень, існують дослідження з вивчення ефективності та безпечності застосування метформіну при колоректальному раку, гострому лімфобластному лейкозі, пухлинах головного мозку, раку щитовидної залози і жовчного міхура. Все це свідчить про зростаючий інтерес до даного препарату серед онкологів.

Таблиця 3

Дослідження ефективності та безпечності застосування метформіну для лікування онкологічних хворих

Ідентифікатор	Офіційна назва дослідження	Діагноз	Дизайн дослідження	Мета дослідження
NCT01101438	A Phase III Randomized Trial of Metformin Versus Placebo on Recurrence and Survival in Early Stage Breast Cancer	РМЗ	Хворі приймають МФ або плацебо 1000–1500 мг/добу впродовж 5 років + стандартна ад'ювантна терапія	Порівняти загальну та безрецидивну виживаність у хворих інвазивним РМЗ, які приймають МФ або плацебо на додачу до стандартної ад'ювантної терапії

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

NCT01266486	A Phase 2 Single Arm Study to Examine the Effects of Metformin on Cancer Metabolism in Patients With Early Stage Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy		Прийом МФ у неoad'ювантному режимі по 1500 мг/добу, одноразово впродовж 14–21 дня	Встановити за допомогою імуногістохімічного аналізу здатність МФ індукувати фосфорилування S6K, 4E-BP-1 і АМФК
NCT00984490	Pre-Surgical Trial of Metformin in Patients With Operable Breast Cancer	РМЗ	Пацієнти з операбельним РМЗ у неoad'ювантному режимі отримують МФ по 850 мг двічі на добу впродовж 7–21 дня. Оперативне втручання проводиться через 24–36 годин після останнього прийому МФ	Визначити вплив метформіну на проліферацію (Ki 67) і апоптоз у жінок із I–II стадією РМЗ
NCT01310231	Standard Chemotherapy With Metformin (vs Placebo) in Women With Metastatic Breast Cancer Receiving First or Second Line Chemotherapy With Anthracycline, Taxane, Platinum or Capecitabine Based Regimens		Пацієнти з метастатичним РМЗ на додачу до стандартної ПХТ приймають МФ по 850 мг двічі на добу або плацебо	Встановити, чи поліпшує додавання МФ до стандартної ПХТ виживаність без ознак прогресування в жінок із метастатичним РМЗ
NCT01243385	Metformin in Castration Resistant Prostate Cancer. A Multicenter Phase II Trial.	РПЗ	Пацієнти з резистентним до гормональної терапії РПЗ отримують МФ двічі на добу з 1-го по 28-й день. Повтор кожні 4 тижні за відсутності прогресування РПЗ або токсичних ефектів	Визначити активність і безпечність застосування МФ як терапії першої лінії в пацієнтів з місцево розповсюдженим або метастатичним «незалежним від андрогенів» РПЗ
NCT01167738	A Randomized Phase II Study of Chemotherapy ± Metformin in Metastatic Pancreatic Cancer	РПШЗ	Пацієнти приймають ПХТ (цисплатин + епірубіцин + гемцитабін) з або без МФ	Оцінити вплив на виживаність без ознак прогресування комбінації ПХТ з МФ у хворих з метастатичним РПШЗ
NCT01333852	Randomized Phase II Study of Paclitaxel Plus Metformin or Placebo for the Treatment of Platinum-refractory, Recurrent or Metastatic Head and Neck Neoplasms	ПГШ	Пацієнти перед операцією приймають паклітаксел 175 мг/м ² + МФ до 2500мг/добу або плацебо	Оцінити вплив МФ на частоту досягнення повної морфологічної відповіді
NCT01205672	Evaluation of the Molecular Effects of Metformin on the Endometrium in Patients With Endometrial Cancer	РЕ	Пацієнти приймають МФ по 850 мг/добу впродовж 7–30 днів з наступною операцією	Визначити ефективність МФ у хворих РЕ, які не страждають СД
NCT00659568	A Phase I Study of Temsirolimus in Combination With Metformin in Advanced Solid Tumours	РМЗ, РЕ, НКР, лімфоми	Пацієнти приймають МФ по 500 мг 1, 2 або 3 рази на день у 1–28 дні та темсиролімус в/в у 1, 8, 15, 22 дні з повтором через 4 тижні	Встановити максимально переносимі дози МФ і темсиролімусу в хворих розповсюдженим раком та лімфою

NCT02115464	A Phase II Study to Investigate a Combination of Metformin With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	НДРЛ	Пацієнти з дослідної групи отримують МФ по 2000 мг/добу (12 міс) + цисплатинвіснуну ХТ і ПТ стандартної методики (60–63 Гр впродовж 6 тиж.). У дослідній групі тільки ХТ + ПТ	Оцінити поліпшення при додаванні МФ до стандартної хіміопроменевої терапії показників загальної виживаності і виживаності без ознак прогресування хвороби в хворих з місцево розповсюдженим НДРЛ
NCT02279758	A Pilot Study of Metformin Treatment in Patients With Well-differentiated Neuroendocrine Tumors (MetNet)	НЕП	Пацієнти з високодиференційованими НЕП отримують МФ по 850 мг двічі на добу впродовж 180 днів	Оцінити виживаність без ознак хвороби

МФ – метформін; РМЗ – рак молочної залози; РПЗ – рак передміхурової залози; РПШЗ – рак підшлункової залози; ПГШ – пухлини голови та шиї; РЕ – рак ендометрію; НКР – нирково-клітинний рак; НДРЛ – недрібноклітинний рак легени; НЕП – нейроендокринні пухлини; ПХТ – поліхіміотерапія, ПТ – променева терапія.

ВИСНОВКИ

Метформін досить широко використовується в клінічній практиці як препарат першої лінії терапії цукрового діабету 2 типу. Однак, в останнє десятиліття даний препарат викликає зростаючий інтерес серед онкологів. У низці досліджень *in vitro*, доклінічних, а також епідеміологічних досліджень метформін зарекомендував себе як препарат, здатний не тільки інгібувати ріст і проліферацію пухлинних клітин, а й індукувати апоптоз останніх та потенціювати ефект доксорубіцину. На сьогодні зареєстровано більше 200 клінічних досліджень з вивчення застосування метформіну при різних злоякісних пухлинах, результати яких мають відповісти на кілька цілком закономірних питань. По-перше, за яких локалізацій злоякісних новоутворень та/або наявності яких маркерів ефективний метформін? По-друге, яка ефективність метформіну в онкологічних хворих без ЦД2? По-третє, в яких дозах необхідно призначати препарат у хворих із ЦД2 і без нього? Також важливе встановлення маркерів, наявність яких буде визначати доцільність призначення метформіну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A., et al. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. // *Exp Gerontol*. – 2005 – Vol. 40, № 8–9. – P. 685–693.
2. Ben Sahra I., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? // *Mol. Cancer Ther.* – 2010 – Vol. 9, № 5. – P. 1092–1099.
3. Ben Sahra I., 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 – Vol. 27, № 25. – P. 3576–3586.
4. Buzzai M., Jones R.G., Amaravadi R.K., et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. // *Cancer Res.* – 2007 – Vol. 67, № 14. – P. 6745–6752.
5. 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 – Vol. 29, № 2. – P. 254–258.
6. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. // *Diabetologia*. – 2009 – Vol. 52, № 9. – P. 1766–1777.
7. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. // *BMJ*. – 2005 – Vol. 330. – P. 1304–1305.
8. Gotlieb W.H., Saumet J., Beauchamp M.C., et al. *In vitro* metformin antineoplastic activity in epithelial ovarian cancer. // *Gynecol Oncol.* – 2008 – Vol. 110, № 2. – P. 246–250.
9. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. // *Cancer Res.* – 2009 – Vol. 69, № 19. – P. 7507–7511.
10. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=metformin+cancer+treatment>.
11. Jiralerspong S., Palla S.L., Giordano S.H., et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. // *J Clin Oncol.* – 2009 – Vol. 27, № 20. – P. 3297–302.
12. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. // *Cell Metabolism*. – 2005 – Vol. 1, № 1. – P. 15–25.
13. Kato K., Gong J., Iwama H. et al. The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation *in vitro* and *in vivo*. // *Mol Cancer Ther.* – 2012 – Vol. 11, № 3. – P. 549–560.

14. Kobayashi M., Kato K., Iwama H. et al. Antitumor effect of metformin in esophageal cancer: in vitro study. // *Int J Oncol.* – 2013 – Vol. 42, № 6. – P. 517–524.
15. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T., 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 – Vol. 32, № 9. – P. 1620–1625.
16. Liu B., Fan Z., Edgerton S.M. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. // *Cell Cycle.* – 2009 – Vol. 8, № 13. – P. 2031–2040.
17. Li D., Yeung S.C., Hassan M.M., Konopleva M., Abbruzzese J.L. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. // *Gastroenterology.* – 2009 – Vol. 137, № 2. – P. 482–488.
18. Miyoshi H., Kato K., Iwama H. et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. // *Int J Oncol.* – 2013 – Vol. 42, № 2. – P. 517–524.
19. Murtola T.J., Tammela T.L., Lahtela J., Auvinen A. Antidiabetic medication and prostate cancer risk: a population-based case-control study. // *Am J Epidemiol.* – 2008 – Vol. 168, № 8. – P. 925–931.
20. Schneider M.B., Matsuzaki H., Haorah J., et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. // *Gastroenterology.* – 2001 – Vol. 120, № 5. – P. 1263–1270.
21. Takahashi A., Kimura F., Yamanaka A. et al. Metformin impairs growth of endometrial cancer cells via cell cycle arrest and concomitant autophagy and apoptosis. // *Cancer Cell Int.* – 2014 – Vol. 14, № 1. – P. 53–65.
22. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraro C., del Barco S., Martin-Castillo B., Menendez J.A. The antidiabetic drug metformin: a pharmaceutical AMPK activator to overcome breast cancer resistance to HER2 inhibitors while decreasing risk of cardiomyopathy. // *Ann Oncol.* – 2009 – Vol. 20, № 1. – P. 592–595.
23. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraro 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 – Vol. 8, № 3. – P. 88–96.
24. Wang L.W., Li Z.S., Zou D.W., et al. Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. // *World J Gastroenterol.* – 2008 – Vol. 14, № 2. – P. 7192–7198.
25. WHO Model List of Essential Medicines, 16th edition, World Health Organization, p. 24. Retrieved on 22 December 2010 (March 2010).
26. 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 – Vol. 66, № 2. – P. 10269–10273.

РЕЗЮМЕ

Роль метформіну в лікуванні злоякісних новоутворень

Р.В. Любота, О.С. Зотов, Р.І. Верещако, В.Є. Чешук, І.І. Любота

Підвищення ефективності протипухлинної терапії у хворих із цукровим діабетом 2 типу, які

приймають бігуаніди порівняно з пацієнтами, які приймають інші гіпоглікемічні засоби, стало передумовою для вивчення можливих протипухлинних механізмів дії метформіну. Протипухлинний ефект метформіну обумовлений активацією аденозинмонофосфат-залежної протеїнкінази, що призводить до інгібування росту і проліферації, а також індукує апоптоз пухлинних клітин. У даній роботі наведені узагальнені результати досліджень *in vitro*, доклінічних, епідеміологічних і клінічних досліджень з вивчення застосування метформіну в лікуванні злоякісних пухлин різної локалізації.

Ключові слова: метформін, злоякісні пухлини, протипухлинна терапія.

РЕЗЮМЕ

Роль метформина в лечении злокачественных новообразований

Р.В. Любота, А.С. Зотов, Р.И. Верещако, В.Е. Чешук, И.И. Любота

Повышение эффективности противоопухолевой терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа, которые принимают бигуаниды, по сравнению с пациентами, принимающими другие гипогликемические средства, послужило предпосылкой для изучения возможных противоопухолевых механизмов действия метформина. Противоопухолевый эффект метформина обусловлен активацией аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы, что приводит к ингибированию роста и пролиферации, а также индуцирует апоптоз опухолевых клеток. В данной работе приведены обобщенные результаты исследований *in vitro*, доклинических, эпидемиологических и клинических исследований по изучению применения метформина в лечении злокачественных опухолей различной локализации.

Ключевые слова: метформин, злокачественные опухоли, противоопухолевая терапия.

SUMMARY

Role of metformin in the treatment of malignant tumors

R. Liubota, A. Zotov, R. Vereshchako, V. Cheshuk, I. Liubota

Improving the efficiency of tumor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus who are received biguanides compared to patients taking other hypoglycemic agents, was the premise for the study of the possible anti-tumor mechanisms of action of metformin. Antitumor effects of metformin caused by activation of metformin AMP-dependent protein kinase which leads to inhibition of growth and

proliferation and induces apoptosis of tumor cells. In this article summarizes the results of studies in vitro, pre-clinical, epidemiological and clinical studies on the use of metformin for the treatment of various localization malignant tumors.

Key words: metformin, malignant tumors, anticancer therapy.

Дата надходження до редакції 10.04.2015 р.