

## МЕТФОРМИН: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ РАКА

А.В. Шестаков<sup>1</sup>, Т.В. Саприна<sup>1</sup>, И.А. Ануфрак<sup>1</sup>, О.Э. Гончикова<sup>1</sup>, А.Л. Чернышева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,  
НИИ онкологии; Россия, 634028 Томск, ул. Савиных, 12/1

**Контакты:** Татьяна Владимировна Саприна [tvsaprina@gmail.com](mailto:tvsaprina@gmail.com)

Согласно современным данным метформин (МФ) является уникальным лекарственным средством, в котором сочетаются сахароснижающий и антипролиферативный эффекты. В последние десятилетия появляется все больше новых исследований на тему механизмов действия МФ и его эффективности у онкологических больных. Многие исследователи говорят о МФ как о потенциальном препарате для химиопрофилактики и адъювантной терапии разных типов рака. В данном обзоре рассмотрены актуальные исследования данного препарата в контексте его возможных антинеопластических эффектов.

**Ключевые слова:** метформин, метилирование, AMPK, сахарный диабет

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-3-12-19

### METFORMIN: NEW PERSPECTIVES IN CHEMOPREVENTION AND THERAPY OF CANCER

A. V. Shestakov<sup>1</sup>, T. V. Saprina<sup>1</sup>, I. A. Anufra<sup>1</sup>, O. E. Gonchikova<sup>1</sup>, A. L. Chernysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia;

<sup>2</sup>Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Medical Sciences, Oncology Research Institute;  
12/1 Savinykh St., Tomsk, 634028, Russia

According to modern data, metformin is a unique drug, which can act not only as sugar-reducing medicine, but also as an antiproliferative element. More and more new researches about metformin effects in oncologic patients appear during last decades. A lot of researchers suppose that metformin is a new promising medicine for chemopreventive and neoadjuvant cancer therapy. This literature review covers current researches of metformin in context of its possible antiproliferative effects.

**Key words:** metformin, methylation, AMPK, diabetes mellitus

#### Введение

Сахароснижающий бигуанид метформин (МФ) является наиболее часто назначаемым лекарственным средством при сахарном диабете 2-го типа (СД2). Современные представления о данном препарате расширяются его влиянием на процессы метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), снижением риска канцерогенеза, улучшением прогноза у пациентов с разными формами рака [1]. Многие исследования показывают, что МФ обладает потенциалом использования в качестве нового препарата для химиопрофилактики и адъювантной терапии рака, особенно у пациентов с СД2 [1–3].

Механизмы действия МФ разнонаправленны и не до конца изучены. Однако ведущей концепцией является его воздействие на активность аденозинмонофосфаткиназы (AMPK) с последующим изменением выраженности каскада реакций мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [4]. Кроме того, в последние годы было обнаружено влияние МФ на

реализацию эпигенетического контроля наследственной информации, в частности на процессы метилирования ДНК [3, 4]. Это открывает новые перспективы в изучении молекулы МФ в качестве препарата противоопухолевой терапии.

#### Молекулярные механизмы действия метформина на канцерогенез

Выделяют 2 основных молекулярных механизма действия МФ на опухолевые клетки: прямой и опосредованный.

Опосредованный механизм действия МФ осуществляется в первую очередь за счет формирования нормогликемии и повышения чувствительности тканей к инсулину. Данные эффекты препарата снижают риск возникновения СД2 и ассоциированного с ним ожирения, которые, в свою очередь, являются факторами риска развития разных вариантов неоплазий [4]. В комплексном обзоре 27 тематических метаанализов было показано наличие достоверной

взаимосвязи СД2 с разными формами рака, в большей степени с раком молочной железы (РМЖ), раком эндометрия (РЭ), внутрисеченочной холангиокарциномой и колоректальным раком [5]. Кроме того, в эксперименте *in vitro* было показано, что пониженное количество поступающей в клетку глюкозы при определенных условиях вызывает эффект пониженного количества в ней ростовых факторов, снижая тем самым процессы пролиферации [3]. До сих пор нет ответа на вопрос, осуществляется ли подобный механизм непрямого воздействия на опухолевые клетки у людей без диабета, так как данный эффект продемонстрирован *in vitro* и только у пациентов с СД2.

Реализация опосредованного пути также может происходить за счет снижения МФ уровней инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF) в крови. Раковые клетки обладают повышенной экспрессией рецепторов IGF, в связи с чем ранее выдвигалась гипотеза о возможном антипролиферативном эффекте их блокаторов. Этот механизм не был подтвержден клиническими испытаниями из-за предполагаемых перекрестных взаимодействий с рецепторами IGF

и инсулина [6]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* МФ снижал опухолевый рост при раке предстательной железы за счет отрицательного воздействия на реализацию IGF-опосредованной сигнальной системы [7]. Влияние на IGF-1 также прослеживается и у группы тиазолидиндионов. Данный эффект, вероятно, не связан с влиянием на PPAR $\gamma$ . Действие тиазолидиндионов обусловлено снижением экспрессии IGF-1 и отрицательным влиянием на гиперинсулинемию, а также ингибированием IGF-1-опосредованных сигналов [8].

Прямой механизм действия на опухолевые клетки осуществляется главным образом через влияние МФ на AMPK [4]. Доказано, что во многих типах опухолевых клеток имеется высокая степень активности mTOR [9]. Активированная AMPK фосфорилирует молекулы TSC2 и Raptor, что в конечном счете приводит к снижению активности C1-фрагмента молекулы mTOR (mTORC1). Так, происходит снижение промитотической активности, а также активация апоптоза опухолевых клеток (см. рисунок) [3, 10].

Одним из AMPK-зависимых антипролиферативных механизмов МФ является ингибирование синтеза

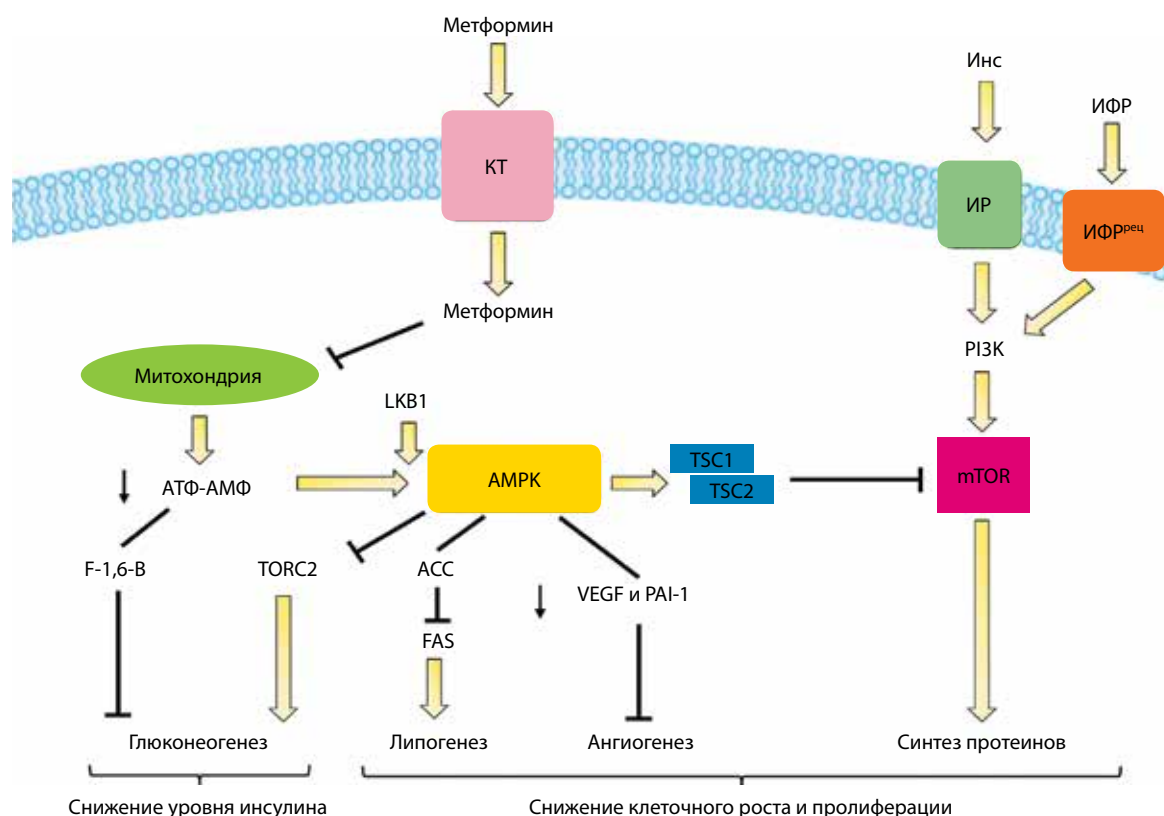


Схема действия метформина на аденозинмонофосфаткиназу (адаптировано из [3]). После проникновения в клетку через катионный транспортер (КТ) метформин вызывает снижение количества аденозинмонофосфаткиназы через ингибирование митохондриального дыхательного комплекса 1, что приводит к активации аденозинмонофосфаткиназы. Активированная аденозинмонофосфаткиназа вызывает снижение экспрессии генов, принимающих участие в глюконеогенезе, липогенезе, синтезе протеинов и ангиогенезе. ACC — ацетил-КоА-карбоксилаза; F-1,6-B — фруктозо-1,6-бисфосфатаза; FAS — синтетаза жирных кислот; Инс — инсулин; ИР — инсулиновый рецептор; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФР<sup>рец</sup> — рецептор ИФР; LKB1 — серин-треонин печеночная киназа B1; mTOR — мишень рапамицина млекопитающих; PAI-1 — ингибитор-1 активатора плазминогена; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; TORC2 — кофактор транскрипции CREB-связанного белка 2; TSC1 — комплекс туберозного склероза 1; TSC2 — комплекс туберозного склероза 2; VEGF — сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

жирных кислот. Синтетаза жирных кислот (FAS) является ключевым ферментом биосинтеза последних, при этом во многих типах опухолей обнаружено повышение активности FAS, в большей степени при РМЖ и колоректальном раке. [11]. Метформин *in vitro* показал снижение экспрессии FAS с последующим снижением роста рака предстательной железы [3].

В процессе развития многих неоплазий важную роль играет хроническое воспаление, в частности через путь ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). Установлено, что активация NF- $\kappa\text{B}$  приводит к увеличению степени пролиферации и инвазии раковых клеток [12]. МФ уменьшает экспрессию NF- $\kappa\text{B}$  опосредованно через AMPK-зависимое снижение активности фактора некроза опухоли альфа, а также фосфорилирования MAP-киназ (p38, JNK и Erk) и протеинкиназы B [3].

Важно отметить, что при ожирении у пациентов наблюдается повышение уровней следующих провоспалительных цитокинов, ассоциированных с канцерогенезом: лептина, адипонектина, интерлейкинов 1- $\beta$  и 6, ингибитора активации плазминогена 1 и фактора некроза опухоли альфа [13, 14]. При активации AMPK происходит снижение выделения провоспалительных цитокинов из макрофагов и адипоцитов, что означает возможное влияние МФ на выраженность хронического воспаления в микроокружении опухолевых клеток [15].

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) предполагает приобретение эпителиальноклеточными формами рака высокой инвазивности и высокого риска метастазирования, характерных для мезенхимальных клеток. Метформин способен влиять на данный процесс через AMPK-опосредованный механизм при РМЖ, яичников, простаты [16–18].

В эксперименте на мышах было показано, что терапия МФ и ингибиторами трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- $\beta$ 1) в значительной степени снижают степень ЭМП и метастазирования при РМЖ. Обращает на себя внимание, что монотерапия как МФ, так и ингибиторами TGF- $\beta$ 1 показала значительно меньшую эффективность в рамках снижения уровня ЭМП, нежели совместное применение данных средств [19].

Одним из вариантов оценки степени ЭМП является измерение уровней эпителиальных и мезенхимальных биомаркеров, а также их соотношения. На фоне применения МФ установлено достоверное снижение уровня мезенхимальных биомаркеров (N-cadherin, Vimentin и TWIST) с одновременным повышением уровня эпителиальных биомаркеров (E-cadherin), что свидетельствует об обратном развитии ЭМП. Подобные результаты были получены в недавнем эксперименте на мышах при анализе эффективности терапии рака предстательной железы ингибитором андрогенных рецепторов энзалутамидом с использо-

ванием МФ в качестве дополнительной терапии. Известно, что препарат энзалутамид, используемый при лечении пациентов с раком предстательной железы, с одной стороны, достоверно снижает степень прогрессии опухоли, а с другой — повышает степень ЭМП раковых клеток и таким образом значительно увеличивает риск метастазирования. В данном эксперименте показано, что применение МФ ассоциировано с названным изменением соотношения биомаркеров ЭМП (снижением уровня мезенхимальных и повышением уровня эпителиальных биомаркеров); кроме того, энзалутамид-индуцированное метастазирование также было значительно ниже на фоне применения МФ. Данные воздействия объясняются ингибированием МФ оси TGF- $\beta$ 1/STAT3 [20]. Также МФ ингибирует ось циклооксигеназа-2/простагландин E2, что снижает активность сигнального белка STAT3 и тем самым уменьшает степень ЭМП при раке предстательной железы [21].

Помимо прочего важным механизмом действия МФ на опухолевые клетки, в частности при РМЖ и РЭ, является его способность оказывать влияние на эстрогеновые рецепторы. Еще в 2013 г. было отмечено, что у пациенток с РЭ, которые принимали МФ в связи с СД2, была значительно снижена степень экспрессии эстрогеновых рецепторов [22]. Выделяют 2 типа эстрогеновых рецепторов: альфа (ЭРа) и бета (ЭР $\beta$ ). С активацией ЭРа связаны процессы активации клеточной пролиферации, в то время как ЭР $\beta$  выполняет важную роль антагониста ЭРа и ингибирует эстрадиолзависимую пролиферацию клеток [23]. Недавно было обнаружено, что во многих типах опухолей МФ способен оказывать активирующее влияние на ЭР $\beta$  и блокировать ЭРа [24]. Кроме того, в эксперименте было также установлено, что применение МФ (особенно в сочетании с протопанаксидиолом, биологически активным веществом, выделенным из растений рода женьшень) способно ингибировать экспрессию также и ЭРа в некоторых типах клеток (Ishikawa, RL95-2) [25].

Все описанные выше механизмы могут оказывать разный вклад в суммарный эффект возможного влияния МФ на канцерогенез, при этом не до конца изучено, какой из механизмов является ведущим в тех или иных условиях.

#### **Метформин и метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты**

Механизмы эпигенетического контроля экспрессии ДНК не связаны с изменением непосредственно нуклеотидной последовательности и представляют собой перспективную основу для разработки противоопухолевых препаратов. К одному из подобных механизмов относится метилирование ДНК — перенос метильной группы с S-аденилметионина (SAM)

на С5-позицию цитозина в нуклеотидной паре цитозин-гуанин (СрG) посредством ферментов группы ДНК-метилтрансфераз (DNMT) с образованием 5-метилцитозина (5mC) и S-аденозилгомоцистеина (SAH) [26, 27]. СрG-участки распространены по всему геному, при этом появление тотального гипометилирования ДНК характерно как для нормальных клеток в процессе старения организма, так и для опухолевых клеток [28]. Основная часть ДНК-метилирования сконцентрирована в СрG-островках — участках со значительно повышенной частотой встречаемости СрG динуклеотидов, которые находятся в промоторах не менее половины белок-кодирующих генов организма млекопитающего. Таким образом, происходит регуляция экспрессии многих генов [29]. На современном этапе показана связь развития неопластических процессов с тотальным гипометилированием генома (повышающего экспрессию онкогенов и геномную нестабильность) в сочетании с локальным ген-специфическим гиперметилированием промоторных областей (снижающих репарацию ДНК и другие онкосупрессивные функции) [30].

В современных исследованиях отмечается влияние МФ на уровень глобального метилирования ДНК. При исследовании колоний опухолевых клеток под воздействием МФ было обнаружено увеличение концентрации SAM при уменьшении SAH, что свидетельствует об ингибировании активности DNMT. В то же время количество метилированных фрагментов ДНК 5mC было повышено, а значит, процесс глобального метилирования ДНК был простимулирован. Это объясняется опосредованным воздействием МФ на метилирование ДНК через AMPK-зависимую активацию SAH-гидролазы [31].

Эндогенные ретротранспозоны группы LINE занимают около 16,9 % генома человека, поэтому уровень их метилирования делает значительный вклад в уровень глобального метилирования ДНК [29, 30]. Систематический обзор метаанализов показал, что состояние гипометилирования ДНК по LINE-фрагментам ассоциировано с увеличением риска возникновения и степени злокачественности ряда опухолей [32]. На фоне приема МФ было отмечено увеличение степени метилирования LINE-фрагментов опухолевых клеток при РМЖ [31].

Определенную роль в стимулировании развития неопластических процессов занимает гиперметилирование промоторных участков онкогенов. Установлено, что повышенная экспрессия РНК H19 ингибирует активность микро-РНК let-7, что, в свою очередь, ассоциировано с увеличением риска метастазирования и неблагоприятным прогнозом практически всех видов рака [33]. Метформин влияет на сайт-специфическое гиперметилирование определенных генов, в частности гена синтеза H19, что опосредованно

снижает степень экспрессии последнего и, следовательно, повышает активность let-7, уменьшая опухолевую прогрессию. Подобный механизм был описан при РМЖ, РЭ, раке яичников [33, 34].

Изучение влияния МФ на процессы метилирования ДНК уже выявило ряд механизмов и закономерностей, но данная область знаний до сих пор остается малоизученной и открытой для научного поиска.

#### Метформин в клинических исследованиях

В последнее десятилетие было проведено большое количество клинических исследований по влиянию МФ на риск развития разных форм рака. Метаанализ 18 обзорных исследований (561 836 пациента) показал снижение заболеваемости всеми видами онкологических заболеваний на 27 % среди пациентов, получающих МФ [2]. Многие эпидемиологические исследования обнаружили положительное влияние МФ на профилактику и лечение рака [1, 3].

Известно, что РМЖ, РЭ, рак поджелудочной железы и колоректальный рак ассоциированы с СД2 и ожирением. Установлено, что пациенты с СД2, получавшие МФ, имели меньший риск развития рака различных локализаций, нежели пациенты без лечения МФ [36].

В ходе ретроспективного исследования было выявлено, что женщины с неэндометриоидным типом РЭ, страдающие СД2 и принимавшие МФ, имели лучшую общую выживаемость, чем пациентки сопоставимой группы без лечения МФ [37]. Кроме того, проведены работы, доказывающие, что на фоне применения МФ у пациенток с РЭ обнаруживается ингибирование клеточной пролиферации [38].

Проведенный в 2017 г. метаанализ продемонстрировал, что вспомогательная терапия МФ может стимулировать обратное развитие атипичной гиперплазии эндометрия в клетки с нормальной гистологической характеристикой, тем самым предотвращая развитие РЭ. В этом же исследовании было показано снижение клеточной пролиферации и улучшение общей выживаемости у женщин с РЭ на фоне применения МФ [39].

Метаанализ 10 обзорных исследований показал наличие связи между применением МФ и увеличением общей выживаемости, а также снижение уровня прогрессии у пациентов с РЭ. В том же исследовании было показано отсутствие подобных эффектов у других сахароснижающих препаратов [35].

Установлено, что МФ улучшает прогноз у пациенток с HER2-позитивным типом РМЖ [40]. Крупное исследование выявило, что у пациенток, принимавших МФ до появления РМЖ и продолжавших в дальнейшем прием препарата, были снижены риски проявления рака второй молочной железы



на 28 %, рецидива РМЖ — на 31 %, смертности от РМЖ — на 49 % [41]. Также в метаанализе 2015 г. исследователи обнаружили значительно более низкий уровень как общей, так и онкоспецифической смертности среди пациенток с РМЖ, получавших дополнительную терапию МФ [42].

Современные молекулярно-биологические технологии позволяют использовать параметр метилирования ДНК в качестве диагностического признака для разных видов неоплазий. В частности, разработана компьютерная программа на базе метода амплификации интерметилированных сайтов *AIMS in silico*, с помощью которой установлены ассоциации между рядом метилированных генов и фактом наличия РМЖ, РЭ, рака шейки матки, а также многих других онкологических заболеваний [43].

#### **Генетическая предрасположенность к эффектам метформина**

Большой интерес представляет поиск маркеров потенциальной чувствительности пациентов к разного рода эффектам бигуанида, а также последующая разработка методик и алгоритмов по оценке предполагаемого ответа.

В работе Ю.А. Сорокиной отмечены эффекты МФ в зависимости от полиморфизмов некоторых генов, среди которых гены эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS), 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (OGG1), белка p53. Выяснено, что за 3 мес терапии МФ СС- и СТ-аллели NOS дают больший метаболический эффект, значимую положительную динамику активности антиоксидантных ферментов, показателей перекисного окисления липидов; в то же время ТТ-аллель оказывает лучшее влияние на течение системного воспаления, показатели окислительной модификации белков (маркеры ранней деструкции белка). СС-полиморфизм OGG1 в ответ на терапию МФ показывает лучшие данные в отношении липидного спектра, перекисного окисления липидов по сравнению с СG-аллелью, которая связана с увеличением С-пептида; обе аллели показывают положительное влияние на антиоксидантную активность. СС-полиморфизм гена *p53* ассоциирован с более выраженным гипогликемическим действием МФ, более сильное увеличение антиоксидантной активности, СG-аллель связана с уменьшением показателей окислительной модификации белков [44].

Л.М. Берштейн установил, что носительницы генотипа СС транспортера органических катионов 1 (OCT1\_R61C, rs12208357) в 87,5 % отвечают на терапию МФ в рамках его антипролиферативного эффекта, который оценивался по следующим суррогатным параметрам: уменьшение толщины эндометрия (сигнал М-эхо) при РЭ, снижение маммографической плотности молочных желез при их изначальном

уплотнении. В этой же работе отмечено, что гормонально-метаболическая эффективность приема МФ составляла 61,8 % наблюдений группы в целом, в то время как антинеопластический эффект данного бигуанида составлял 33,3 %. Наличие метаболического ответа на прием МФ у носительниц определенных полиморфных вариантов генов не всегда сочеталось с антинеопластическим действием препарата [45]. Обобщая вышесказанное, можно предположить, что метаболически позитивные полиморфизмы генов ответа на МФ могут не быть связанными с его антинеопластическим действием.

Важным направлением изучения действия бигуанида является поиск генетически обусловленных механизмов предрасположенности пациентов к его нежелательным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта. Установлено, что полиморфизмы органического транспортера катионов 1 (OCT1), а именно наличие А-аллели и/или 8bp вставки в гене *OCT1*, а также его аллели R61C и M420del, связаны с более высоким риском возникновения кишечных эффектов МФ [46, 47]. Также было обнаружено, что более высокая частота возникновения нежелательных эффектов ассоциирована со снижением экспрессии S-аллели в гене транспортера обратного захвата серотонина [48].

Уже найдены первые генные детерминанты эффективности МФ, а также риска возникновения его нежелательных эффектов. Но данное направление все еще остается малоизученным, а также возникает логичный вопрос о взаимосвязи разных эффектов бигуанида, например, может ли быть, что у пациентов с кишечными проявлениями наиболее выражен антипролиферативный эффект?

#### **Возможные направления изучения антипролиферативных эффектов метформина**

Метформин привлекает все большее внимание исследователей своими противоопухолевыми эффектами, сочетая в себе дешевизну и небольшое количество побочных эффектов. Однако существует ряд проблем и вопросов относительно данного препарата, требующих дальнейшего изучения.

Во-первых, большинство исследований представляют собой ретроспективный анализ информации о поведении лечения разных типов рака у пациентов с СД2. Требуется более тщательное изучение влияния МФ на риски и прогноз у пациентов без СД2 для подтверждения или опровержения эффективности препарата у данной группы пациентов, а также уточнения эффективной дозы МФ.

Во-вторых, неоднозначен вопрос об уровне плазменной концентрации МФ и ее эффективности. Концентрация МФ в плазме при назначении максимально допустимой терапевтической дозы составляет

около 11 мкмоль/л, при этом большинство лабораторных результатов, свидетельствующих об эффективности МФ получены *in vitro* в условиях его концентрации, почти в 50 раз превышающей плазменную (5–10 ммоль/л). Кроме того, в эксперименте также используются высокоуглеводистые среды (17,5 или 24 ммоль/л), притом что нормальная гликемия человека составляет менее 7 ммоль/л [49].

В-третьих, на современном этапе до конца не изучены механизмы действия МФ в организме человека. При этом важно определить основной путь антинеопластического действия МФ для дальнейшего поиска клинических маркеров эффективности препарата.

В-четвертых, МФ рассматривается как препарат адъювантной терапии, однако проведено недостаточное количество исследований его взаимодействия с химиопрепаратами для терапии рака, а также сочетания МФ и лучевой терапии.

В-пятых, существует ряд гормонально-метаболических и генетических маркеров предполагаемого ответа на терапию МФ, которые требуют дополни-

тельного изучения (в особенности генетические) в качестве потенциального метода отбора пациентов для адъювантной химиотерапии МФ.

### Заключение

Метформин уже давно применяется у пациентов с СД2 в качестве сахароснижающего лекарственного средства, однако в последние годы стали очевидны широчайшие перспективы для его использования в качестве препарата адъювантной терапии и химиопрофилактики рака. Оказывая влияние главным образом на активность АМРК-зависимого каскада, а также на степень глобального и локального метилирования ДНК, МФ способен снижать степень агрессивности опухолей разных видов, уменьшать риск метастазирования, улучшать прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями.

Несмотря на большое количество данных об эффективности действия МФ на опухолевые процессы, остается большое количество нерешенных вопросов, которые требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sui X., Xu Y., Wang X. et al. Metformin: A Novel but Controversial Drug in Cancer Prevention and Treatment. *Mol Pharm* 2015;12(11):3783–91. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00577. PMID: 26430787.
- He H., Ke R., Lin H. et al. Metformin, an old drug, brings a new era to cancer therapy. *Cancer J*. 2015;21(2):70–4. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000103. PMID: 25815846.
- Morales D.R., Morris A.D. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Ann Rev Med*. 2015;66(1):17–29. DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093128. PMID: 25386929.
- Coperchini F., Leporati P., Rotondi M., Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: From diabetes to cancer. *J Endocrinol Invest* 2015;38(10):1047–55. DOI: 10.1007/s40618-015-0370-z. PMID: 26233338.
- Tsilidis K.K., Kasimis J.C., Lopez D.S. et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015;350(January):g7607. DOI: 10.1136/bmj.g7607. PMID: 25555821.
- Singh P., Alex J.M., Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-IR) signaling systems: Novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol* 2014;31(1):805. DOI: 10.1007/s12032-013-0805-3. PMID: 24338270.
- Kato H., Sekine Y., Furuya Y. et al. Metformin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via the downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;461(1):115–21. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.178. PMID: 25862373.
- Mughal A., Kumar D., Vikram A. Effects of Thiazolidinediones on metabolism and cancer: Relative influence of PPAR $\gamma$  and IGF-1 signaling. *Eur J Pharmacol* 2015;768:217–25. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.10.057. PMID: 26542126.
- Li W., Saud S.M., Young M.R. et al. Targeting AMPK for cancer prevention and treatment. *Oncotarget*. 2015;6(10):7365–78. DOI: 10.18632/oncotarget.3629. PMID: 25812084.
- Rizos C.V., Elisaf M.S. Metformin and cancer. *Eur J Pharmacol*. 2013;705(1–3): 96–108. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.038. PMID: 23499688.
- Angeles T.S., Hudkins R.L. Recent advances in targeting the fatty acid biosynthetic pathway using fatty acid synthase inhibitors. *Expert Opin Drug Discov*. 2016;11(12):1187–99. DOI: 10.1080/17460441.2016.1245286. PMID: 27701891.
- Gambhir S., Vyas D., Hollis M. et al. Nuclear factor kappa B role in inflammation associated gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2015;21(11):3174–83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3174. PMID: 25805923.
- Bijland S., Mancini S.J., Salt I.P. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clin Sci* 2013;124(8):491–507. DOI: 10.1042/CS20120536. PMID: 23298225.
- Vansaun M.N. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):1926–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0930. PMID: 23355630.
- 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 USA* 2013;110(3):972–7. DOI: 10.1073/pnas.1221055110. PMID: 23277563.
- Qu C., Zhang W., Zheng G. et al. Metformin reverses multidrug resistance and epithelial-mesenchymal transition (EMT) via activating AMP-activated protein kinase (AMPK) in human breast cancer cells. *Mol Cell Biochem*.

- 2014;386(1–2):63–71. DOI: 10.1007/s11010-013-1845-x. PMID: 24096736.
17. Zhang R., Zhang P., Wang H. et al. Inhibitory effects of metformin at low concentration on epithelial – mesenchymal transition of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015;6(1):262. DOI: 10.1186/s13287-015-0249-0. PMID: 26718286.
18. Zhang J., Shen C., Wang L. 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;452(3):746–52. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.154. PMID: 25201727.
19. Leonel C., Borin T.F., de Carvalho Ferreira L. et al. Inhibition of Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis by Combined TGFβ<sub>2</sub> Knockdown and Metformin Treatment in a Canine Mammary Cancer Xenograft Model. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2017;22(1):27–41. DOI: 10.1007/s10911-016-9370-7. PMID: 28078601.
20. Liu Q., Tong D., Liu G. et al. Metformin reverses prostate cancer resistance to enzalutamide by targeting TGF-β1/STAT3 axis-regulated EMT. *Cell Death Dis* 2017;8(8):e3007. DOI: 10.1038/cddis.2017.417. PMID: 28837141.
21. Tong D., Liu Q., Liu G. et al. Metformin inhibits castration-induced EMT in prostate cancer by repressing COX2/PGE2/STAT3 axis. *Cancer Lett* 2017;389:23–32. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.031. PMID: 28043910.
22. Markowska A., Pawłowska M., Filas V. et al. Does Metformin affect ER, PR, IGF-1R, β-catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer? *Diabetol Metab Syndr* 2013;5(1):1–11. DOI: 10.1186/1758-5996-5-76. PMID: 24308813.
23. Helguero L.A., Faulds M.H., Gustafsson J.Å., Haldosén L.A. Estrogen receptors α (ERα) and β (ERβ) differentially regulate proliferation and apoptosis of the normal murine mammary epithelial cell line HC11. *Oncogene* 2005;24(44):6605–16. DOI: 10.1038/sj.onc.1208807. PMID: 16007178.
24. Zhang J., Xu H., Zhou X. et al. Role of metformin in inhibiting estrogen-induced proliferation and regulating ERα and ERβ expression in human endometrial cancer cells. *Oncol Lett* 2017;14(4):4949–56. DOI: 10.3892/ol.2017.6877. PMID: 29085506.
25. Gu C.J., Cheng J., Zhang B. et al. Protopanaxadiol and metformin synergistically inhibit estrogen-mediated proliferation and anti-autophagy effects in endometrial cancer cells. *Am J Transl Res* 2017;9(9):4071–82. PMID: 28979682.
26. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. Вавиловский журнал генетики и селекции 2013;17(4/2):805–32. [Vanyushin B.F. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii* = Vavilov journal of genetics and breeding 2013;17(4/2):805–32 (In Russ.)].
27. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(1):23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112. PMID: 22781841.
28. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А., Ефремова И.В. Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека. Тихоокеанский медицинский журнал 2013;4:39–43. [Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Odenbakh L.A., Efremova I.V. Role of DNA methylation and folate metabolism in the development of pathological processes in the human body. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal* = Pacific Medical Journal 2013;4:39–43 (In Russ.)].
29. Кабанов И.Н., Тищенко Л.И. Изменение метилирования ДНК повторяющихся последовательностей и однокопийных генов при онкологических и некоторых других заболеваниях человека. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014;3(3):62–83. [Kabanov I.N., Tishchenko L.I. Changing the DNA methylation of repetitive sequences and single-copy genes in cancer and other human diseases. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta* = Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine. 2014;3(3):62–83 (In Russ.)].
30. Joyce B.T., Gao T., Zheng Y. et al. Prospective changes in global DNA methylation and cancer incidence and mortality. *Br J Cancer* 2016;115(4):465–72. DOI: 10.1038/bjc.2016.205.
31. Cuyàs E., Fernández-Arroyo S., Verdura S. et al. Metformin regulates global DNA methylation via mitochondrial one-carbon metabolism. *Oncogene* 2017;1–8. DOI: 10.1038/onc.2017.367. PMID: 29059169.
32. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A. et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(10):e109478. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478. PMID: 25275447.
33. Zhong T., Men Y., Lu L. et al. Metformin alters DNA methylation genome-wide via the H19/SAHH axis. *Oncogene* 2017;36(17):2345–54. DOI: 10.1038/onc.2016.391. PMID: 27775072.
34. Yan L., Zhou J., Gao Y. et al. Regulation of tumor cell migration and invasion by the H19/let-7 axis is antagonized by metformin-induced DNA methylation. *Oncogene* 2015;34(23):3076–84. DOI: 10.1038/onc.2014.236. PMID: 25088204.
35. Guo J., Xu K., An M., Zhao Y. Metformin and endometrial cancer survival: a quantitative synthesis of observational studies. *Oncotarget* 2017;8(39):66169–77. DOI: 10.18632/oncotarget.19830. PMID: 29029501.
36. Muszyńska-Oglaza A., Zarzycka-Lindner G., Olejniczak H. et al. Use of metformin is associated with lower incidence of cancer in patients with type 2 diabetes. *Endokrynol Pol.* 2017. DOI: 10.5603/EPa.2017.0054. PMID: 29022647.
37. Nevadunsky N.S., Van Arsdale A., Strickler H.D. et al. Metformin use and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):236–40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.10.026.
38. Provinciali N., Lazzeroni M., Cazzaniga M. et al. Metformin: risk-benefit profile with a focus on cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(10):1573–85. DOI: 10.1517/14740338.2015.1084289. PMID: 26359221.
39. Meireles C.G., Pereira S.A., Valadares L.P. et al. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):167–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.120. PMID: 28760367.
40. Kim H.J., Kwon H., Lee J.W. et al. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):64. DOI: 10.1186/s13058-015-0574-3. PMID: 25935404.
41. Chen L., Chubak J., Boudreau D.M. 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):6033–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0687. PMID: 28935814.
42. Xu H., Chen K., Jia X. et al. Metformin Use Is Associated With Better Survival of Breast Cancer Patients With Diabetes: A Meta-Analysis. *Oncologist.* 2015;20(11):1236–44.

- DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0096.  
PMID: 26446233.
43. Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Немцова М.В. и др. Структурно-функциональный анализ опухолевых геномов и разработка тест-систем для ранней диагностики, прогноза течения и оптимизации терапии злокачественных новообразований. Вестник РАМН 2013;(9):7–14. PMID: 24624866. [Zaletaev D.V., Strel'nikov V.V., Nemtsova M.V. et al. Structural and functional analysis of tumor genomes and the development of test systems for early diagnosis, prognosis and cancer therapy optimization. Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013;(9):7–14. (In Russ.)].
  44. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты эффективности метформина при сахарном диабете 2 типа: дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2016. 25 с. [Sorokina Yu.A. Pharmacogenetic aspects of Metformin efficacy in type 2 diabetes mellitus: PhD dissertation (Biology), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine. Tomsk, 2016 (In Russ.)].
  45. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Иевлева А.Г. и др. Гормонально-метаболические и генетические маркеры чувствительности к метформину при диабете и раке: предсказание и реальность. Сахарный диабет 2014;1:21–8. DOI: 10.14341/DM2014121–28. [Bershteyn L.M., Vasilyev D.A., Ievleva A.G. et al. Hormonal, metabolic and genetic predictors of metformin efficacy in patients with diabetes mellitus and cancer. Saharniy diabet = Diabetes mellitus 2014;1:21–8 (In Russ.)].
  46. Dujic T., Causevic A., Bego T. et al. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2016;33(4):511–4. DOI: 10.1111/dme.13040. PMID: 26605869.
  47. Tarasova L., Kalnina I., Geldnere K. et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. Pharmacogenet Genomics 2012;22(9):659–66. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283561666. PMID: 22735389.
  48. Dujic T., Zhou K., Tavendale R. et al. Effect of serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism on gastrointestinal intolerance to metformin: A GoDARTS study. Diabetes Care. 2016;39(11):1896–901. DOI: 10.2337/dc16-0706. PMID: 27493135.
  49. Jara J.A., López-Muñoz R. Metformin and cancer: Between the bioenergetic disturbances and the antifolate activity. Pharmacol Res. 2015;101:102–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.06.014. PMID: 26277279.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Шестаков / A.V. Shestakov: <https://orcid.org/0000-0001-9648-8255>

Т.В. Саприна / T.V. Saprina: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>

И.А. Ануфрак / I.A. Anufrak: <https://orcid.org/0000-0002-8481-6562>

А.Л. Чернышова / A.L. Chernysheva: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.