

УДК 616.379-008.64:612.112.94:615.03

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЙ МЕТФОРМИНА

**О. Н. Уразаев¹, С. С. Искакова¹, Е. Ж. Бекмухамбетов¹,
М. Дворацка², Г. Дворачки²**

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

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

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

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

THE MODERN UNDERSTANDING OF THE MOLECULAR MECHANISMS OF METFORMIN ACTION

**O. N. Urazayev¹, S. S. Iskakova¹, Ye. Zh. Bektukhambetov¹,
M. Dworacka², G. Dworacki²**

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

²Poznan University of Medical Sciences, Poland

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

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

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

МЕТФОРМИН ӘРЕКЕТ МОЛЕКУЛАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІН ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ТҮСІНІК

**О. Н. Оразаев ¹, С. С. Исақова ¹, Е. Ж. Бекмұхамбетов ¹,
М. Дворацка ², Г. Дворацки ²**

¹Марат Оспанов атындағы Батыс-Қазақстан мемлекеттік медицина университеті.

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

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

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

Библиографическая ссылка:

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

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

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

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

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

Антигипергликемический механизм действия метформина

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

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

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

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

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

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

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

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

Диабет, рак и метформин

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

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

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

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

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

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

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

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

Потенциальный антиканцерогенный механизм действия метформина

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Действие метформина на Т-клетки

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

References:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Dowling R. J., Goodwin P. J., Stambolic V. *Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment*. BMC Med. 2011. N 9. P. 33.
15. Eikawa S., Nishida M., Mizukami S., Yamazaki C., Nakayama E., Uono H. *Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin*. ProcNatlAcadSci U S A. 2015. N 10.112(6). P. 1809-1814.
16. Evans J. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M., Alessi D. R., Morris A. D. *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients*. BMJ. 2005. N330. P. 1304-1305.
17. Foretz M., Hebrard S., Leclerc J., Zarrinpashneh E., Soty M. et al. *Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/ AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state*. J Clin Invest. 2010. N120. P. 2355- 2369.
18. Frasca F., Pandini G., Sciacca L., Pezzino V., Squatrito S., Belfiore A., Vigneri R. *The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases*. Arch PhysiolBiochem. 2008. N 114. P. 23-37.
19. Gallagher E. J., LeRoith D. *Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation*. Ann N Y Acad Sci. 2011. N1243. P. 54-68.
20. Goodwin P. J., Pritchard K. I., Ennis M., Clemons M., Graham M., Fantus I. G. *Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer*. Clin Breast Cancer. 2008. N 8. P. 501-505.
21. Hemkens L. G., et al. *Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues. A cohort study*. Diabetologia. 2009. N 52(9). P. 1732-1744.
22. Hosono K., Endo H., Takahashi H., Sugiyama M., Sakai E., Uchiyama T., Suzuki K., Iida H., Sakamoto Y., Yoneda K., Koide T., Tokoro C., Abe Y., Inamori M., Nakagama H., Nakajima A. *Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial // Cancer Prev Res (Phila)*. 2010. N 3. P. 1077-1083.
23. Hundal R. S., Krssak M., Dufour S., Laurent D., Lebon V., Chandramouli V., Inzucchi S. E., Schumann W. C., Petersen K. F., Landau B. R., Shulman G. I. *Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. Diabetes. 2000. N 49. P. 2063-2069.
24. Inoki K., Zhu T., Guan K. L. *TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival*. Cell. 2003. N 115. P. 577-590.
25. Jalving M., Gietema J. A., Lefrandt J. D., de Jong S., Reyners A. K., Gans R. O., de Vries E. G. *Metformin: taking away the candy for cancer?* Eur J Cancer. 2010. N 46. P. 2369-2380.
26. Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. *Metformin: an update*. Ann Intern Med. N 137 (1). 2002. P. 25-33.
27. Landman G. W., Kleefstra N., van Hateren K. J., Groenier K. H., Gans R. O., Bilo H. J. *Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16*. Diabetes Care. 2010. N 33(2). P. 322-326.
28. Lee J. W., Soung Y. H., Kim S. Y., Lee H. W., Park W. S., Nam S. W., Kim S. H., Lee J. Y., Yoo N. J., Lee S. H. *PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas*. Oncogene. 2005. N 24. P. 1477-1480.
29. Libby G., et al. *New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2009. N 32(9). P. 1620-1625.
30. MacIver N. J., Blagih J., Saucillo D. C., Tonelli L., Griss T., et al. *The Liver Kinase B1 Is a Central Regulator of T Cell Development, Activation, and Metabolism*. The Journal of Immunology. 2011. N 187. P. 4187-4198.
31. Markman B., Atzori F., Perez-Garcia J., Tabernero J., Baselga J. *Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics*. Ann Oncol. 2010. N 21. P. 683-691.
32. McFarland M. S., Cripps R. *Diabetes mellitus and increased risk of cancer: focus on metformin and the insulin analogs*. Pharmacotherapy. 2010. N 30(11). P. 1159-1178.
33. Natali A., Ferrannini E. *Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetologia. 2006. N 49 P. 434-441.
34. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Ferrannini E., Holman R. R., Sherwin R., Zinman B. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care. 2009. N 32. P. 193-203.

35. Niraula S., Stambolic V., Dowling R. J., Ennis M., Chang M. C., Done S. J., Hallak S., Hood N., Goodwin P. J. *Clinical and biologic effects of metformin in early stage breast cancer*. Cancer Res. 2010. N 70(24). 104s. Abs No. P. 03-06.
36. Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. *Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis*. PLoS ONE. 2012. N7(3). P. 33411.
37. Oakhill J. S., Steel R., Chen Z. P., Scott J. W., Ling N., Tam S., Kemp B. E. *AMPK is a direct adenylatecharge-regulated protein kinase*. Science. 2011. N 332. P. 1433–1435.
38. Oliveria S. A., Koro C. E., Yood M. U., Sowell M. *Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy*. Diabetes. Metabol. Syndrome. Clin. Res. Reviews. 2008. N 2. P. 47-57.
39. Pearce E. L., et al. *Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism*. Nature. 2009. N 60(7251). P. 103–107.
40. Rotella C. M., Monami M., Mannucci E. *Metformin beyond diabetes: new life for an old drug*. Curr Diabetes Rev. 2006. N 2. P. 307-315.
41. Shackelford D. B., Shaw R. J. *The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression*. Nat. Rev. Cancer. 2009. N 8. P. 563-575.
42. Shaw R. J., et al. *The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin*. Science. 2005. N 310(5754). P. 1642–1646.
43. Shikata K., Ninomiya T., Kiyohara Y. *Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence*. Cancer Sci. 2013. N 104(1). P. 9-14.
44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998. N 352. P. 854-865.
45. Viollet B., Guigas B., Leclerc J., Hebrard S., Lantier L., Mounier R., Andreelli F., Foretz M. *AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives*. ActaPhysiol (Oxf). 2009. N. 196. P. 81–98.
46. Viollet B., Guigas B., SanzGarcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. *Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview*. ClinSci (Lond). 2012. N 122(6). P. 253-70.
47. Wang Z., Lai S. T., Xie L., Zhao J. D., Ma N. Y., Zhu J., Ren Z. G., Jiang G.L. *Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Res ClinPract. 2014. N 106(1). P. 19-26.
48. Xiao B., Sanders M. J., Underwood E., Heath R., Mayer F. V., Carmena D., Jing C., Walker P. A., Eccleston J. F., Haire L. F., Saiu P., Howell S. A., Aasland R., Martin S. R., Carling D., Gamblin S. J. *Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP*. Nature. 2011. N 472. P. 230-233.
49. Xu C. X., Zhu H. H., Zhu Y. M. *Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice*. World J Diabetes. 2014. N 15. 5(3). P. 372-380.
50. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I. G., Sonenberg N., Pollak M. *Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells*. Cancer Res. 2006. N 66. P. 10269-10273.
51. Zarrouk M., Finlay D. K., Foretz M., Viollet B., Cantrell D. A. *Adenosine-mono-phosphate-activated protein kinase independent effects of metformin in T cells*. PLoS One. 2014. N 2;9(9). P. 106710.
52. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M. F., Goodyear L. J., Moller D. E. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. J Clin Invest. 2001. N 108. P. 1167-1174.
53. Zhou G. R., Myers, Li Y. et al. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. J. Clin. Invest. 2001. N 8. P. 1167-1174.

Контактная информация:

Уразаев Олжас Нурланович - PhD докторант по специальности «Медицина» кафедры онкологии и визуальной диагностики Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан.

Почтовый адрес: Казахстан, г. Актобе, 11, мкр. 103-18.

Телефон: моб. +7(701) 737 5443

E-mail: u_olzhas@mail.ru