

чинает увеличиваться, или тех, при которых он уже значительно повышен, остается в компетенции локальных экспертных групп. Однако на международном уровне должны быть использованы унифицированные критерии, учитывающие пол и этническую принадлежность.

В ближайшее время планируется создание новых экспертных групп по определению пороговых

значений ОТ и ассоциированного с ОТ риска, включающих специалистов ВОЗ и NHLBI. В будущих объединенных исследованиях необходимо углубленное изучение взаимосвязи абдоминального ожирения с метаболическим риском и сердечно-сосудистыми исходами в различных популяциях. Измерение ОТ остается простой и важной процедурой скрининга во многих клинических ситуациях.

Пришло ли время изучения метформина в клинических исследованиях при раке молочной железы?

Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials?

Cazzaniga M., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A., Decensi A.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2009, Mar.;18(3): 701–5.

В ряде исследований было показано, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют повышенный риск развития онкологических заболеваний. Данный факт соотносится с теорией о том, что повышенные концентрации инсулина способствуют возникновению и росту злокачественных новообразований. В том числе в последние два десятилетия было проведено большое количество исследований, указывающих на крайне важную роль концентрации инсулина в развитии рака молочной железы. По-видимому, инсулин, действуя через свои рецепторы, активирует ряд пролиферативных и антиапоптотических механизмов, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию рака. Учитывая указанную закономерность, большой интерес представляет изучение возможности снижения заболеваемости и смертности от рака под действием пероральных сахароснижающих средств, способствующих уменьшению уровня гиперинсулинемии. Таким лекарственным препаратом является метформин, который, улучшая периферическую чувствительность к инсулину, ведет к снижению плазменных концентраций последнего.

Действительно, в ряде недавних обсервационных исследований было показано, что терапия метформином ассоциирована со снижением риска развития злокачественных образований. Так, Evans J.M. с соавт. продемонстрировали, что пациенты с СД, получающие метформин, имеют меньший риск развития любого вида рака по сравнению с пациентами на другой антидиабетической терапии. Примечательно, что данный эффект относился в том числе к раку молочной железы и был дозозависимым. В другом обсервационном исследовании, включавшем более 10000 пациентов с СД, в группе метформина была показана меньшая смертность от рака по сравнению с группами сульфонилмочевины и инсулина.

В настоящее время показано, что противоопухолевая активность метформина обусловлена как непосредственным его действием, в том числе за счет снижения гиперинсулинемии, так и прямым эффектом препа-

рата на клетки опухоли. Особый интерес представляет способность метформина подавлять синтез белка и пролиферацию клеток, опосредованная активацией АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК). Данный механизм включает повышение экспрессии антионкогена *LKB1*, имеющего отношение к эпителиальным неоплазиям. Особенно часто снижение экспрессии *LKB1* наблюдается при синдроме Peutz-Jeghers, при котором отмечается сочетание желудочно-кишечного полипоза с повышенным риском развития некоторых видов рака, в том числе рака молочной железы. Согласно ряду опубликованных исследований, активация АМРК ведет к значимому подавлению пролиферации как злокачественных, так и доброкачественных клеток, что обусловлено торможением клеточного цикла и ингибированием белкового синтеза. Воздействие АМРК на клеточный цикл обусловлено активацией p53-p21-оси, снижением уровня белка циклина D1 с последующим подавлением активности соответствующих циклин-зависимых киназ, что ведет к блокированию клеточного цикла на стадии G1 и отражает антипролиферативный эффект.

Гипотеза о том, что метформин способен контролировать клеточный цикл и синтез белка в клетках, была подтверждена в ряде преклинических исследований. Так, Sahra I.B. с соавт. в исследованиях *in vitro* и *in vivo* (на экспериментальных животных) продемонстрировали, что метформин значимо и дозозависимо тормозит пролиферацию клеток рака простаты, молочной железы и прямой кишки, однако оказывает лишь умеренное антипролиферативное действие на неопухолевые клетки. В исследовании Zakikhani M. с соавт. метформин приводил к практически полному блокированию пролиферации и белкового синтеза в культурах клеток рака молочной железы. Phoenix K.N. с соавт. показали, что антипролиферативный эффект метформина гораздо более выражен при наличии в клетках рака молочной железы эстрогеновых рецепторов, чем в эстроген-негативных культурах клеток данного вида рака.

Обнадеживающие результаты преclinical исследований противоопухолевой активности метформина в отношении рака молочной железы требуют последующего изучения и подтверждения в клинических испытаниях. В отделе генетики и профилактики рака Европейского института онкологии планируется проведение клинического исследования с целью изучения действия метформина на пролиферацию опухолевых клеток у женщин с раком молочной железы, которым планируется проведение хирургического лечения. Будет проведено прехирургическое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II фазы: планируется включение ста женщин с гистологически подтвержденным раком молочной железы, которые будут рандомизированы на две группы: получающие метформин (по 850 мг два раза в день) или плацебо — в течение 28 ± 7 дней до оперативного лечения для оценки воздействия препарата на пролиферацию опухоли, оцениваемую по индексу пролиферации Ki-67. Подтверждение эффективности метформина по отношению к пролиферации опухолевых клеток будет способствовать проведению дальнейших клинических исследований по данной проблеме.

Таким образом, метформин является сенситайзером инсулина, широко применяющимся при лече-

нии СД2 и имеющим благоприятный профиль безопасности. Было показано, что активация метформин-зависимой AMPK в эпителиальных клетках ведет к торможению в них пролиферации и синтеза белка. Более того, метформин, по-видимому, обладает также непрямым антипролиферативным эффектом, обусловленным снижением гиперинсулинемии, что подтверждается данными популяционных исследований, демонстрирующих неожиданное снижение частоты развития рака среди пациентов с СД2, получающих терапию метформином, по сравнению с другими группами сахароснижающих средств. С учетом вышеизложенного, фармакотерапия, направленная на уменьшение уровня инсулина плазмы, может иметь потенциальную эффективность в профилактике онкологических заболеваний и улучшении прогноза.

Для уточнения эффективности метформина в предотвращении рака молочной железы и его лечении необходимы дальнейшие исследования. Благоприятный профиль безопасности препарата, его относительно невысокая стоимость, а также свидетельства о его антипролиферативной активности, подтвержденные в преclinical исследованиях *in vitro* и *in vivo*, должны стимулировать исследователей к проведению дальнейших клинических испытаний.