

ФБГУН «Институт
биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН»
(Москва, Россия)

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ

Д.Б. Корман

REPURPOSING DRUGS IN ONCOLOGY

Д.Б. Корман

*Профессор, доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией количественной онкологии,
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Косыгина 4.
Тел.: (495) 939-74-51,
E-mail: davidkorman@mail.ru.*

D.B. Korman

*Professor, Doctor of Medicine,
Head of Oncology Laboratory,
N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS,
119334, Russia, Moscow, Kosygina str.4.
Phone: (495) 939-74-51,
E-mail: davidkorman@mail.ru.*

Перепрофилирование (перепозиционирование) лекарств для онкологии – это поиск препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, среди известных и широко применяемых лекарственных средств для лечения разных (неопухолевых) заболеваний. В списке международного проекта «Repurposing drugs in oncology» (ReDO) числится более 70 разных лекарств – потенциальных кандидатов для перепрофилирования. В обзоре анализируются данные о противоопухолевых свойствах, мишенях и механизмах противоопухолевого действия 5 лекарственных средств (нитроглицерин, диклофенак, метформин, циметидин, мебендазол), считающихся перспективными для перепрофилирования.

Ключевые слова: перепрофилирование лекарств, онкология, нитроглицерин, диклофенак, метформин, циметидин, мебендазол.

Drug repurposing (repositioning) is the process of developing new indications for existing drugs. The aim of repurposing drugs in oncology is applying existing, well-characterized and well-used non-cancer drugs as agents in anticancer treatment. The present review summarized recent information about the anti-cancer effects and mechanisms of anti-cancer action for several drugs, commonly used for other medical indications (nitroglycerin, diclofenac, metformin, cimetidine, mebendazole).

Keywords: drug repurposing, oncology, nitroglycerin, diclofenac, metformin, cimetidine, mebendazole.

В последние годы научное сообщество увлечено идеей поиска препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, среди лекарств, одобренных для лечения других заболеваний. Это направление может оказаться весьма перспективным, а также повысит доступность новых недорогих средств лечения опухолей для онкологических больных.

Бельгийским противораковым фондом совместно с американской организацией «Global Cures» организован международный проект «Перепрофилирование лекарств в онкологии» («Repurposing drugs in oncology», ReDO). В рамках этого

проекта среди лекарств, используемых для лечения других заболеваний, проводится поиск препаратов, которые могут быть использованы в практической онкологии («репозиционирование»), пусть даже как дополнение к стандартному лечению злокачественных опухолей [1].

Такое направление исследований считается весьма актуальным, поскольку стоимость создания новых противоопухолевых препаратов огромна. Так, в 2014 г. не было одобрено ни одного нового препарата со стоимостью лечения менее \$100 тыс. за курс. Вероятность обнаружения эффективного препарата среди вновь создаваемых невысока – из новых препаратов, отобранных для I фазы клинических испытаний в 2003–2011 гг., лишь 6,7% получили одобрение FDA. Обнаружение препаратов с противоопухолевой активностью среди уже существующих лекарственных средств может существенно снизить затраты на лечение онкологических больных, поскольку эти лекарства, как правило, дешевы, хорошо изучены и к тому же их безопасность уже доказана.

Перспективность такого подхода обоснована предположением о высокой вероятности воздействия многих лекарств, как биологически активных соединений, не только на специфические для того или иного заболевания мишени, но и на мишени, значимые с точки зрения роста опухолей.

Примером успешного перепрофилирования лекарства для онкологии может служить талидомид, который изначально создавался как средство предупреждения утренней тошноты беременных, а теперь, несмотря на печальную историю, известную как «талидомидовая трагедия», применяется при лечении множественной миеломы.

В списке проекта ReDO фигурирует более 70 лекарственных средств различного назначения, для которых, по мнению организаторов проекта, имеются доказательные экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие их противоопухолевую эффективность. Но как правило, до официального одобрения этих лекарств в качестве противоопухолевых средств и включения их в стандарты лечения

больных раком дело не доходит. Организаторы проекта считают, что это обусловлено нежеланием фармацевтических компаний финансировать исследования, необходимые для получения одобрения таких лекарств регуляторными инстанциями – ведь это не приносит выгоды. Обычно и госструктуры не проявляют интереса к подобным исследованиям. Не случайно V.P. Sukhatme, соучредитель Global Cures и профессор Гарвардской медицинской школы, называет эти препараты «финансовыми сиротами, ищущими признания». Пока единственным источником финансирования подобных исследований в рамках проекта ReDo остаются благотворительные фонды, целью которых является получение официального одобрения лекарств, отобранных в качестве противоопухолевых средств.

Кандидаты для включения в проект должны соответствовать нескольким критериям [1]:

- включаются хорошо известные лекарственные средства с многолетним опытом широкого клинического применения;
- препараты должны быть малотоксичными при длительном хроническом использовании;
- для кандидатов должны быть установлены механизмы действия, при этом не обязательно они должны обладать прямым цитотоксическим эффектом, но и антиангиогенным, ингибировать определенные сигнальные пути, воздействовать на микроокружение опухолей;
- иметь убедительные доказательства противоопухолевой активности, полученные в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и клинически (эпидемиологические исследования, клинические испытания, описания отдельных случаев);
- выбранные препараты обладать противоопухолевой активностью в физиологически приемлемых и, не токсических дозах, а также в способах применения.

В таблице 1 приведена часть списка ReDO. В таблицу включены лекарства, отобранные для настоящего обзора, для которых уже накоплен весьма обширный объем информации об их противоопухолевых свойствах, мишенях и механизмах воздействия на опухоль.

Таблица 1. Лекарственные средства перспективные для перепрофилирования для онкологии из списка ReDO

Препарат	Тип действия	Показания к применению
Нитроглицерин	Вазодилататор	Стенокардия
Диклофенак	Нестероидный противовоспалительный препарат	Противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, противоревматическое действие
Метформин	Гипогликемическое	Сахарный диабет 2 типа
Циметидин	Антагонист H ₂ -рецепторов	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит, синдром Золлингера-Эллисона
Мебендазол	Антигельминтный	Глистные инвазии

Нитроглицерин

Основным показанием к медицинскому применению нитроглицерина (НГ) является стенокардия, а основным фармакологическим эффектом препарата считается вазодилатация, в первую очередь коронарных артерий. Этот эффект обусловлен генерацией оксида азота (NO) при участии митохондриальной альдегиддегидрогеназы (NO) (известно, что нитроглицерин – донор NO). Оксид азота легко проникает в клетку и клеточные мембраны, где реагирует с различными молекулами. NO является важной регуляторной молекулой, участвующей в регуляции многих биохимических процессов, помимо вазодилатации: в их числе пролиферация и дифференцировка, клеточная гибель [2].

Некоторые из этих процессов могут рассматриваться, как мишени для воздействия на опухоль. Ниже приведены основные мишени и механизмы противоопухолевого действия НГ, установленные в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [2].

– Снижение уровня гипоксического фактора 1 α (HIF-1 α) в гипоксических опухолевых тканях и связанное с этим антиангиогенное и проапоптотическое действие;

– Подавление экспрессии лиганда программируемой гибели (PD-L1), индуцированной HIF-1 α , и вызванная этим регуляция популяции Т-лимфоцитов и усиление литического эффекта макрофагов;

– Прямое проапоптотическое действие на опухолевые клетки (выход из митохондрий цитохрома С, активация каспаз, усиление экспрессии Fas-рецептора, снижение уровня эндогенных ингибиторов апоптоза);

– Индукция вазодилатации в опухоли, ведущая к лучшему проникновению в нее противоопухолевых препаратов.

Некоторые из этих механизмов могут способствовать повышению эффекта химиотерапии при сочетании противоопухолевых препаратов с НГ.

Известно, что гипоксия является одной из причин резистентности к некоторым противоопухолевым препаратам. В опытах на клеточных линиях рака предстательной железы человека PC-3 и DU-145 и рака молочной железы MDA-MB-213 показано, что инкубация опухолевых клеток в условиях гипоксии с низкими концентрациями НГ восстанавливает чувствительность клеток к доксорубину и паклитакселу. На ксенографтах рака предстательной железы PC-3 показано, что в/бр введение доксорубина и трансдермальное введение НГ на 55% сильнее тормозит рост опухоли по сравнению с применением одного доксорубина [2].

В опытах с перевиваемой карциномой Льюиса показано, что сочетание пеметрекседа с НГ увеличивает эффективность пеметрекседа; одновременное введение ингибитора генерации NO значительно уменьшает этот эффект [2].

Сложности использования НГ в качестве противоопухолевого средства связаны с тем, что NO может воздействовать на опухоль как ингибитор, так и промотор опухолевого роста в зависимости от концентрации, микроокружения и типа клеток. Показано, что низкие концентрации NO (<100nM) усиливают ангиогенез, пролиферацию и резистентность к апоптозу, тогда как высокие концентрации (> 500nM) усиливают цитотоксичность и апоптоз [3].

Одним из указаний на эффективность применения НГ у онкологических больных считают результаты нескольких ретроспективных клинических исследований, в ходе которых было обнаружено, что эффективность химиотерапии обычно была выше у больных, которым химиотерапия проводилась на фоне приема НГ в связи со стенокардией по сравнению с больными, которые НГ не получали.

Кроме того, удалось провести несколько проспективных исследований, в которых рассматривалась возможность повышения эффективности химиотерапии при добавлении к ней НГ. Большая часть этих исследований была выполнена при немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ). НГ применялся в виде пластыря, обеспечивающего постоянное регулируемое поступление препарата в кровь.

Результаты этих исследований противоречивы. В рандомизируемом контролируемом исследовании II фазы, проведенном в Японии, оценили эффективность у ранее нелеченых больных НМКРЛ IIIB/IV ст. винрельбина и цисплатина при добавлении к этому дуплету НГ (по 25 мг/день в течение 5 дней каждого цикла химиотерапии, начиная за 3 дня до цикла). Объективный эффект (ОЭ) регистрировался достоверно чаще у 60 больных, получавших НГ, чем у 60 больных с плацебо-пластырем (72% и 43%, $p < 0,001$). У этих больных были также выше медиана времени до прогрессирования (ВП) (327 и 185 дней, $p = 0,002$) и медиана общей выживаемости (ОВ) (413 и 289 дней, $p < 0,001$). Сравнимые группы различались по побочным явлениям только по более частой головной боли 1-2 ст в первой группе (30% и 2%) [2].

Исследование по такому же протоколу повторено в Германии, включено 66 пациентов. ОЭ отмечен у 35,3% больных, получавших НГ, и у 18,8% пациентов в контрольной группе. Однако различий во ВП и ОВ, а также в побочных явлениях в этом исследовании не отмечено [2].

При добавлении НГ к химиотерапии доцетакселом и карбоплатином 29 больным распространенным НМКРЛ ОЭ был получен у 59% больных, что, по мнению авторов, отличается от обычной эффективности этой комбинации (24–36%). Авторы полагают, что НГ увеличивает чувствительность опухоли к химиотерапии. Следует отметить, что у этих больных отмечено достоверное уменьшение уровня VEGF в плазме по сравнению с исходным уровнем [2].

В нерандомизированном исследовании, выполненном в Мексике (35 больных местнораспространенным НМКРЛ), показано, что добавление НГ к химиолучевой терапии (облучение + винорельбин с цисплатиной) приводит к увеличению ОВ только в группе пациентов, у которых терапия привела к снижению исходного уровня VEGF более чем на 50%. У этих больных 2-летняя выживаемость составила 42,9 мес. против 19,5 мес. при снижении уровня VEGF <50% [2].

Однако в рандомизированном исследовании NVALN 12 (233 пациента) добавление НГ к комбинации паклитаксела, карбоплатина и бевацизумаба не привело к улучшению результатов. Более того, все параметры эффективности были хуже в группе НГ, хотя статистически различия были незначимы. ОЭ был зарегистрирован у 30% больных, получавших НГ, и у 45% в контрольной группе. Медиана ВП составили 5,0 и 6,8 мес., медиана ОВ – 9,5 и 11,6 мес. соответственно [4].

В комментариях к исследованию NVALT 12 отмечается, что отсутствие эффекта может быть связано с применением в этом исследовании бевацизумаба, который уменьшает проницаемость сосудов и поэтому может нивелировать эффект НГ. Известно также, что бевацизумаб индуцирует гипоксию и увеличивает экспрессию HIF-1 α , что потенциально может снизить антигипоксическое и проапоптотическое действие НГ. Кроме того, в этом исследовании использовались меньшие дозы НГ (15 мг/день), чем в других исследованиях [2].

Увеличения эффективности комбинации карбоплатина с паклитакселом или гемзаром при НМКРЛ III-IV стадии при добавлении НГ к химиотерапии 1-й линии не отмечено также в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы NITRO, выполненном в Австралии, Новой Зеландии и Японии. В исследование было включено 345 пациентов, НГ применялся в дозе 25 мг в течение 5 дней каждого цикла химиотерапии (начиная за 2 дня до цикла). В группе НГ ОЭ зарегистрирован в 31% случаев, медиана ВП составила 5,0 мес., медиана ОВ – 11,0 мес. В группе без НГ эти цифры составили 30%, 4,8 мес. и 10,3 мес. соответственно [5].

Еще одно исследование эффективности добавления НГ к комбинации паклитаксела и карбоплатина при НМКРЛ на сегодняшний день продолжается. Исследование эффективности добавления НГ к химиолучевому лечению больных НМКРЛ ведется в Нидерландах [2].

В проспективном исследовании, выполненном в Канаде, изучали влияние трансдермального введения НГ в низких дозах (0,03 мг/час) в течение 2 лет на динамику изменения уровня ПСА у больных раком предстательной железы. В исследование было включено 29 пациентов, у которых был зарегистрирован рост уровня ПСА после операции или лучевой тера-

пии. Запланированное 2-летнее лечение закончили 17 больных, у 3 (10%) было документированное прогрессирование. Обнаружено, что применение НГ замедлило темп роста ПСА – время удвоения уровня ПСА увеличилось с 13,3 мес. до применения НГ до 31,8 мес. В соответствующей контрольной группе больных, не получавших НГ, время удвоения ПСА составило 12,8 мес. [2].

В рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в Китае, изучали влияние НГ на эффективность хемоэмболизации печени у больных гепатоцеллюлярным раком печени. НГ вводили в дозе 100 мкг через катетер перед введением липокаина/доксорубицина. Обнаружено, что введение низкой дозы НГ увеличивает объем липокаина, остающегося в опухоли, и ведет к более значительному сокращению размеров опухоли по сравнению с контролем [2].

В небольшом исследовании I фазы (13 пациентов) полная морфологическая регрессия опухоли при добавлении НГ к неoadъювантой химиолучевой терапии рака прямой кишки зарегистрирована в 17% случаев, что, по мнению исследователей, не отличается от исторического контроля [6].

Хотя результаты клинического изучения НГ неоднозначны, организаторы проекта ReDO считают его перспективным для включения в стандарты лечения больных раком, в первую очередь НМКРЛ, а также раком предстательной железы, колоректальным раком, раком молочной и поджелудочной желез. Для реализации этого проводят новые исследования, в которых планируется изучать сочетания с разными препаратами и по разным схемам [2].

Диклофенак

В проект ReDO включено исследование нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП). Решение об этом принято на основании результатов ретроспективных клинических наблюдений, указывающих на более благоприятное течение опухолевого процесса у онкологических больных, регулярно получающих эти препараты по поводу различных заболеваний. Кроме того, в настоящее время накоплены данные экспериментальных исследований, свидетельствующих о противовоспалительных свойствах этих лекарственных средств. Еще одним аргументом в пользу признания перспективности исследования противовоспалительных свойств НСПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы-2 (СОХ-2), считается гиперэкспрессия СОХ-2, обнаруженная в ряде опухолей человека. СОХ-2 является лимитирующим ферментом в образовании простагландина E2, который играет важную роль в возникновении и развитии опухолей, промотируя пролиферацию и выживаемость клеток, ангиогенез и ингибируя апоптоз и противовоспалительный иммунный ответ. Гиперэкспрессия простагландина E2 приводит к гиперэкспрессии ряда

киназ сигнального каскада трансдукции митогенных сигналов (EGFR, PI3K, ERK). Подавление продукции простагландина E2 ведет к подавлению трансдукции этих сигналов, к ингибированию опухолевого неогенеза.

Из всех изученных НСПВП наибольшее внимание в качестве лекарственного средства в онкологии уделено диклофенаку (ДФ), ввиду его доступности и хорошо изученного профиля безопасности. Показано, что ДФ уменьшает содержание COX-2 более чем на 90%. [7].

Впервые о противоопухолевой активности ДФ сообщено в 1982 г, когда в экспериментах на крысах с индуцированными 20-метилхолантеном опухолями (фибросаркома, гепатома) было обнаружено, что применение ДФ приводит к замедлению роста опухолей и уменьшению степени их васкуляризации [7].

Существенная антипролиферативная активность ДФ в отношении клеток колоректального рака человека (ID_{50} – 37-170 μ M) показана в нескольких клеточных линиях этой опухоли (HT-29, SW 480, DLD-1) В экспериментах *in vitro* с клетками рака толстой кишки мышей C-26 показано, что 6-дневная инкубация клеток с ДФ ведет к дозо-зависимому апоптозу клеток. Пероральное введение ДФ в течение 12 дней, начиная с 4-го дня после трансплантации мышам C-26, значительно тормозило рост опухоли [7].

Антипролиферативный эффект ДФ (при IC_{50} – 100-600 μ M) показан на панели клеточных линий нейробластомы; отмечен каспазо-зависимый апоптоз, развивающийся по митохондриальному пути. В опытах *in vivo* с ксенографтами нейробластомы SH-SY5Y при пероральном введении ДФ достоверное замедление роста опухоли зарегистрировано уже через 2 дня после начала применения ДФ. К моменту гибели мышей вес опухоли (0,21-0,22 гр) был достоверно меньше по сравнению с контрольными мышами (1,56 гр.) [7].

Выраженное антипролиферативное действие ДФ показано на нескольких клеточных линиях рака яичников человека (SKOV-3, CaOV-3, SW 626, 3M2, HEY, OVCAR 5, UCI-101). Дозо-зависимая гибель клеток происходила на фоне блока клеточного цикла S/G2, накопления клеток в S-фазе и фрагментации ДНК. Однако в опытах *in vivo* с перевиваемым раком яичников (HeY) противоопухолевый эффект в/бр введения ДФ 2 раза в неделю в дозе 18мг/кг был незначительным – торможение роста опухоли по сравнению с контролем составило всего 20–30% ($p=0,02$) [7].

Противоопухолевая активность ДФ зарегистрирована в опытах с трансплантированным раком поджелудочной железы PANC02. Пероральное введение ДФ в дозе 30 мг/кг/день, начиная с 3-го дня после трансплантации, в течение 11 дней тормозило рост опухоли на 60% по сравнению с контролем ($p<0,01$). В леченых опухолях отмечено усиление апоптоза, снижение уровня VEGF, уменьшение плотности микрососудов и морфологические изменения сосудов.

Следует отметить, что инкубация этих клеток *in vitro* в присутствии ДФ не приводит к апоптозу опухолевых клеток [7].

На панели клеточных линий мышинной глиомы (GL261) и глиобластомы человека (HTZ-348, 487MG, A172) показано, что ДФ блокирует клеточный цикл в G2/M и подавляет пролиферацию с IC_{50} – 50-200 μ M. Введение ДФ в дозе 25 мг/кг мышам с трансплантированной глиомой GL261 привело к достоверному увеличению медианы длительности жизни мышей (30,5 дней против 24 дня в контроле [7].

ДФ достоверно подавляет рост меланомы B-16 при применении через 14 дней после трансплантации опухоли, когда её объем достигал 50–80 мм³. В/бр введение ДФ в дозе 15 мг/кг ч/день достоверно тормозило рост опухоли, причем эффект начал проявляться спустя 3 дня после начала лечения. К 23-му дню эксперимента вес опухоли у животных в контроле более чем в 3 раза превышал вес опухоли у мышей, получавших ДФ [7].

На 9 клеточных линиях меланомы исследовали цитотоксичность более 300 комбинаций разных ингибиторов тирозин-киназы (EGFR, IGFR, VEGFR) и других внутриклеточных киназ (MEK, SRK, PKC, PI3K, CDK, mTOR) с ингибиторами других внутриклеточных ферментов (гистоновые деацетилазы, липооксигеназы, циклооксигеназы, топоизомеразы). Наибольший синергетический цитотоксический эффект отмечен при комбинации мультикиназного ингибитора сорафениба с ДФ. Цитотоксичность сорафениба в дозе 2,5 μ M на BRAF V600E клеточной линии DM331 составляла менее 20%, ДФ в дозе 50 μ M не обладал цитотоксичностью, а цитотоксичность комбинации этих препаратов в тех же дозах составляла 75% [7].

Синергизм действия сорафениба и ДФ показан также в экспериментах по прямому определению гибели клеток. Через 3 дня после инкубации клеток меланомы DM331 с ДФ гибели клеток не наблюдали, после инкубации с сорафенибом гибель клеток была незначительной, комбинация сорафениба с ДФ привела к тотальной гибели клеток [7].

Значительное усиление цитотоксичности сорафениба при сочетании с ДФ показано также на клеточной линии гепатоцеллюлярного рака человека HepG2, при этом инкубация клеток с обоими препаратами привела к достоверному увеличению экспрессии проапоптотического белка Bax (сам по себе сорафениб не влияет на экспрессию Bax) [7].

Ещё один механизм противоопухолевого действия ДФ, помимо ингибирования COX, обусловлен ингибированием экспрессии транскрипционного фактора MYC, регулирующего экспрессию 15% всех генов, и играющего ключевую роль в регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Гиперэкспрессия MYC ведет, в частности, к повышению продукции гликолитических ферментов – глюкозо-транспортера 1 (GLUT1) и лактатдегидрогеназы А (LDHA). Усиленное

потребление глюкозы и гликолиз являются характерной чертой опухолей, известной еще со времен О. Варбурга. Все это делает МҮС перспективной мишенью для противоопухолевых воздействий. Однако до сих пор среди клинически доступных лекарственных средств не было найдено ингибиторов МҮС, кроме дексаметазона [7].

На клеточных линиях разных опухолей (меланома В-16 и MELIm, гистиоцитарная лимфома человека U937, рак предстательной железы PC-3, Т-клеточный лейкоз Jurkat) показано, что ингибирование пролиферации опухолевых клеток под влиянием ДФ происходит на фоне уменьшения в них содержания МҮС, снижения поступления в клетки глюкозы и уменьшения экстрацеллюлярного уровня лактата. Следует отметить, что на нормальные моноциты крови ДФ не действовал [7].

В отличие от экспериментальных данных, сведений о клинических испытаниях ДФ немного. В ретроспективном исследовании, включившем 720 больных раком молочной железы, которым выполнялись сберегательные операции, показано, что введение ДФ (75 мг) или кеторолака (20–30 мг) 510 больным непосредственно перед операцией достоверно увеличило ВП и ОВ по сравнению с больными, не получавшими препараты (210 пациенток). Полученные данные обосновали необходимость организации аналогичного рандомизированного исследования, окончание которого планируется на конец 2017 г. [7].

В другом ретроспективном исследовании у больных НМКРЛ зарегистрировано снижение риска появления отдаленных метастазов после хирургического лечения (на 86%) и снижение вероятности смерти (на 39%) у больных, получивших непосредственно перед операцией инъекцию ДФ [7].

Объясняя полученные результаты, авторы приводят данные об усилении ангиогенеза и подавлении апоптоза, индуцированных воспалением, сопровождающим хирургическое вмешательство. В соответствии с этим считают, что положительный эффект от предоперационного введения НСПВП обусловлен их противовоспалительным действием [7].

Описано несколько случаев длительных ремиссий у детей с десмоидными опухолями после лечения комбинацией тамоксифена и ДФ [7].

В настоящее время проводятся четыре клинических исследования по изучению эффективности ДФ при различных видах рака, причем в трех испытаниях он изучается в составе комбинированной терапии [7].

В качестве еще одной возможности использования ДФ в противоопухолевой химиотерапии рассматривается синтез конъюгатов ДФ с известными препаратами. Показано, что конъюгаты ДФ с цисплатиной обладают более высокой антипролиферативной активностью, чем исходные препараты по отдельности. Усиление эффекта связывают с высокой интер-

нализацией конъюгата в клетку, где он распадается на исходные молекулы, каждая из которых действует на клетку по своим механизмам [8].

Метформин

Метформин (М) – антидиабетический бигуанид, являющийся наиболее употребляемым из препаратов для лечения диабета 2 типа (Д). Считается, что этот препарат ежедневно принимают не менее 100 млн. человек. Антидиабетический эффект М обусловлен снижением образования глюкозы в печени, усилением чувствительности к инсулину и использования глюкозы мышцами и жировой тканью, что ведет к снижению инсулинемии. Широкому распространению М способствовало почти полное отсутствие риска развития серьезных побочных явлений даже при длительном применении.

Интерес к М, как потенциальному противоопухолевому препарату, обусловлен результатами ряда экспериментальных и эпидемиологических исследований.

Установлено, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, развитие метаболического синдрома являются факторами, способствующими возникновению опухолей, ухудшающими течение опухолевого процесса и прогноз больных злокачественными опухолями. Это связано с тем, что инсулин является промотирующим гормоном с мутагенным эффектом. Способность М ликвидировать гиперинсулинемию, эффективно купировать метаболический синдром у больных Д дали основания предположить, что эти эффекты могут оказаться полезными и при лечении больных раком, не страдающих Д [9].

Исследования механизмов действия биагуанидов, в первую очередь М, показали, что эти соединения влияют на разные клеточные процессы, в том числе связанные с клеточной пролиферацией и апоптозом. Все это указывало на то, что противоопухолевый эффект М может быть обусловлен не только и не столько воздействием на метаболический синдром, сколько прямым влиянием на опухолевые клетки [9].

Механизмы противоопухолевого действия М пока полностью не раскрыты, на этот счет имеется противоречивых данных. Основной внутриклеточной мишенью для противоопухолевого действия М считается аденозинмонофосфат киназа (АМРК), активация которой ингибирует mTOR сигнальный путь, в результате чего ингибируется синтез ряда белков, снижается уровень циклина D1 и инициируется блок клеточного цикла [9, 10, 11].

Основной внутриклеточной мишенью для противоопухолевого действия М считается аденозинмонофосфат киназа (АМРК), активация которой ингибирует mTOR сигнальный путь, в результате чего ингибируется синтез ряда белков, снижается уровень циклина D1 и инициируется блок клеточного цикла [9, 10, 11].

Механизмы противоопухолевого действия М пока полностью не раскрыты, на этот счет имеется много противоречивых данных. Но установлено, что у этих механизмов имеется такая особенность, как сочетание способности воздействовать на метаболический синдром с эффектом таргетного препарата, т.е. воздействие на определенную внутриклеточную мишень. Это дало основания рассматривать его как «первый гибридный противоопухолевый препарат».

Первоначальный интерес к М со стороны онкологов базировался на представлении о способности М предупреждать развитие злокачественных опухолей вследствие коррекции метаболического синдрома. Эти представления нашли свое подтверждение в результатах более 3 десятков ретроспективных эпидемиологических исследований и исследований типа «случай-контроль», в которых у больных Д анализировалась связь между заболеваемостью различными опухолями и лечением Д с помощью М.

Впервые о снижении риска возникновения рака при применении М сообщили Evans с соавт. в 2005 г. При ретроспективном исследовании они обнаружили, что среди более чем 11000 пациентов с впервые диагностированным Д за 8-летний период наблюдения различные злокачественные опухоли были диагностированы у 8%. Также обнаружено, что эти пациенты реже получали М по сравнению с соответствующей группой больных Д, не заболевших раком [12].

Снижение риска развития рака у больных Д, лечившихся М, обнаружено также при сравнении с больными, не имевшими сопутствующего Д. При анализе выживаемости 8392 больных с солидными опухолями, имевших в качестве сопутствующего заболевания Д, обнаружено, что выживаемость лечившихся М была на 15% выше, чем выживаемость больных в контрольной группе (не имевших Д), тогда как смертность у лечившихся инсулином или сульфонилмочевинами на 13% превышала смертность в контрольной группе [10].

Эти наблюдения были подтверждены в последующих работах. В большинстве исследований регистрировалось снижение риска возникновения ряда опухолей (колоректальный, гепатоцеллюлярный

рак, рак поджелудочной железы) среди больных Д, лечившихся М, по сравнению с пациентами, не получавшими М. В то же время связи между приемом М и риском развития рака молочной железы, предстательной железы и легкого не обнаружено. Такие выводы подтверждены в нескольких мета-анализах [11].

Результаты эпидемиологических исследований, пусть даже не свободных от недостатков, свидетельствовали, что в онкологии М может оказаться перспективным средством в первую очередь для снижения риска возникновения злокачественных опухолей.

В то же время целый ряд экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* показал, что М может быть средством и для лечения уже развившихся опухолей, в том числе при добавлении к стандартной химиотерапии.

В опытах *in vitro* антипролиферативный эффект показан на клеточных линиях разных опухолей (рак предстательной, молочной и поджелудочной желез, толстой кишки, яичников, легких, мелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярный рак, почечно-клеточный рак, меланома, глиома) [9, 10, 13, 14, 15, 16].

На нескольких клеточных линиях рака молочной железы показано, что антипролиферативный эффект М не зависит от статуса рецепторов эстрогенов, HER2 и p53. В то же время в экспериментах *in vitro* с клетками трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 обнаружено, что М достоверно ингибировал пролиферацию этих клеток с блоком клеточного цикла в фазе S (p=002) [17].

Противоопухолевое действие М продемонстрировано в опытах *in vivo* с ксенографтами разных опухолей человека на мышах *nude*. В большинстве исследований показано, что пероральное или в/бр. введение М мышам с развившимися опухолями тормозит их рост. В таблице 2 представлены результаты нескольких таких исследований.

В ряде экспериментальных исследований показано, что добавление М к противоопухолевым препаратам может усиливать их эффективность, а также преодолевать резистентность к ним, причем в ряде

Таблица 2. Противоопухолевый эффект М на ксенографтах опухолей человека

Авторы	Модель	Результат
J. Li et al. 2015 [14]	Гепатоцеллюлярный рак EC109	Торможение роста опухоли
T. Zhang et al. 2013[16]	Рак мочевого пузыря 5637	Подавление роста опухоли на 43%
K. Kisfalvi et al. 2009 [18]	Рак поджелудочной железы PANC-1	Средний объем опухоли уменьшился с 228 мм ³ в контроле до 92 мм ³
R. Rattan et al. 2011 [19]	Рак яичников A278	Средний вес опухоли уменьшился с 6,72 г в контроле до 2,86 г. Уменьшение числа метастазов в легких.
B. Liu et al. 2009 [17]	Трижды негативный рак молочной железы MDA-MB-231	Торможение роста опухоли
J. Li et al. 2015 [15]	Гепатоцеллюлярный рак, мета-анализ 12 исследований	Ингибирование роста опухоли в 2 раза

Таблица 3. Противоопухолевый эффект сочетания метформина с противоопухолевыми препаратами в опытах *in vivo*

Авторы	Модель	Препараты	Результаты
H. Hirsh et al. 2009 [20]	Рак молочной железы линии MCF-10A-ER-Scr	Доксорубицин + метформин	Увеличение регрессии опухоли и длительности ремиссии. Почти полная иррадикация стволовых опухолевых клеток
S. Cufi et al. 2012 [21]	Рак молочной железы JIMT-1, резистентный к трастузумабу	Трастузумаб+ метформин	Уменьшение среднего объема опухоли с 940 мм ³ в контроле до 231 мм ³
		Только трастузумаб	Объем опухоли 891 мм ³
		Только метформин	Объем опухоли 380 мм ³
F. Morgillo et al. 2013 [15]	НМКРЛ линии H1290, резистентный к gefitinibu	Гефитиниб+ метформин	Уменьшение размеров опухоли на 89%
		Только gefitinib	Уменьшение размеров опухоли на 30%
		Только метформин	Уменьшение размеров опухоли на 22%
H. Chen et al. 2013 [13]	Гепатоцеллюлярный рак	Доксорубицин + метформин	Более эффективное подавление роста опухоли по сравнению с применением каждого препарата по отдельности
R. Rattan et al. 2011[19]	Рак яичников A248	Цисплатина + метформин	Уменьшение среднего веса опухоли с 6,7 г в контроле до 0,84 г
		Только цисплатина	Средний размер опухоли 3,2 г.
X. Qi et al. 2016 [22]	Плоскоклеточный рак полости рта HS03	Цисплатина + метформин	Усиление торможения роста опухоли по сравнению с применением препаратов по отдельности

Таблица 4. Результаты клинических исследований эффективности метформина при разных опухолях

Авторы	Опухоль	Лечение	Результаты
S. Jiralpong et al. 2009 [24]	Ранний рак молочной железы, неoadьювантная х/т	Х/т без М (2374 больных)	Полная морфологическая регрессия опухоли – 16%
		Х/т+М (68 больных с Д)	Полная морфологическая регрессия опухоли – 24%
		Х/т без М (87 больных с Д)	Полная морфологическая регрессия опухоли – 9%
S. Kumar et al. 2013 [25]	Рак яичников сопутствующий Д	Метформин (72 больных) Без метформина (143 больн.)	5-летняя выживаемость – 73% 5-летняя выживаемость – 44%
Y. Choi et al. 2016 [26]	Рак поджелудочной железы	Х/т+М (56 больных Д) Х/т без М (127 больных Д) Х/т без М (166 больных без Д)	Медиана выживаемости – 11 мес. Медиана выживаемости – 7,9 мес. Медиана выживаемости – 7,5 мес.
P. Singh et al. 2016 [27]	Рак толстой кишки, адьювантная х/т	Х/т+М (152 больных Д) Х/т без М (115 больных Д) Х/т без М (больные без Д)	Различий в длительности безрецидивного периода и общей выживаемости не выявлено
M. Rieken et al. 2014 [28]	Почечно-клеточный рак, нефрэктомия	2492 больных	Смертность больных, получавших М, не отличалась от смертности больных, не получавших М
M. Rieken et al. 2014 [29]	Рак мочевого пузыря, цистэктомия	Больные Д, получали М Больные Д, не получали М	Уменьшение смертности на 46% по сравнению с больными без Д. Увеличение смертности на 60% по сравнению с больными без Д

B. Tan et al. 2011 [30]	Распространенный НМКРЛ, сопутствующий Д	Метформин Инсулин Другие антидиабетические препараты	Медиана ВП – 8,4 мес., медиана ОВ-20 мес. 4,7 мес. и 13,1 мес. 6,6 мес. и 13,0 мес.
H. Chen et al. 2015 [31]	Распространенный НМКРЛ, сопутствующий Д	Ингибиторы тирозин киназы EGFR+Метформин Ингибиторы тирозин киназы EGFR+другие антидиабетиче- ские препараты	ОЭ -70,5%, медиана ВП -19.8 мес., медиана оОВ –32 мес. 45,7%, 8 мес. и 23 мес.
L. Le et al. 2012 [32]	Колоректальный рак, сопутствующий Д	Метформин Без метформина	Смертность от колоректального рака – 23,2% Смертность от колоректального рака –30,9%.
W. Jang et al. 2015 [33]	Гепатоцеллюлярный рак	Лучевая терапия + М Лучевая терапия без М	2-летняя выживаемость 76% 2-летняя выживаемость 37%
C. Casadei et al. 2015 [34]	Гепатоцеллюлярный рак	Сорафениб + М (сопутствующий Д) Сорафениб без М (больные без диабета)	Медиана ВП – 2,6 мес., медиана ОВ –10,4 мес. Медиана ВП – 5,0 мес., медиана ОВ –15,1 мес.
M. Mayer et al. 2016 [35]	Рак предстательной железы	Доцетаксел + М Только доцетаксел	Общая выживаемость не различалась
S. Kordes et al. 2015 [36]	Рак поджелудочной железы	Проспективное рандомизиро- ванное исследование II фазы Доцетаксел + М Доцетаксел + плацебо	Медиана ОВ – 6,8 мес. Медиана ОВ – 7,6 мес. (p=0,78)

исследований показан синергетический эффект сочетания М с некоторыми стандартными препаратами. Результаты некоторых исследований приведены в таблице 3.

Следует отметить, что результаты исследования S. Cufi с соавт. послужили основанием для организации в Испании исследования II фазы по оценке эффективности комбинации трастузумаба с М в неоадьювантной терапии больных Her2+ раком молочной железы [21].

В опытах *in vivo* эффект достигался при введении М в дозе 200–250 мг/кг/день, значительно превосходящей терапевтические дозы М, используемые в клинике при лечении Д, но существенно меньшие, чем максимально допустимые. Каких-либо токсических явлений при этой дозе не отмечено.

Имеются данные, что М может уменьшать нефротоксичность цисплатины, что связывают с ингибированием индуцированного цисплатиной апоптоза клеток почечных канальцев [23].

О противоопухолевой активности М свидетельствуют и результаты клинических исследований и наблюдений (таблица 4). Следует отметить, что практически все эти исследования представляли собой ретроспективный сравнительный анализ результатов лечения больных с сопутствующим Д, получавших М

в связи с этим, с результатами лечения больных без Д или имевших Д, но не получавших М.

В Корее начато проспективное, рандомизируемое, плацебо-контролируемое исследование II фазы (МЕТЕОР), в котором планируется оценить эффективность добавления М к клетрозолу при неоадьювантной терапии больных раком молочной железы [37].

Циметидин

Представление о возможной противоопухолевой активности циметидина (Ц) основывалось на экспериментальных данных, которые указывали на повышенный уровень гистамина в различных опухолевых клетках и на его участие в клеточной пролиферации и ангиогенезе. Показано также, что в индуцированных диметилгидразином опухолях толстой кишки крыс агонист гистаминовых H₂-рецепторов стимулирует клеточную пролиферацию, а антагонисты рецепторов предупреждают этот эффект. В связи с этим предполагалось, что Ц, как антагонист гистаминовых H₂-рецепторов, может влиять на течение опухолевого процесса [38].

Результаты первоначального экспериментального изучения противоопухолевых свойств Ц были противоречивы. В ряде экспериментов *in vivo* на

нескольких моделях опухолей мышей и крыс, выполненных в 1980-х гг. регистрировалась противоопухолевая активность Ц. Отмечалось также усиление Ц цитотоксичности циклофосамида при лейкемии Р-388, ведущее к увеличению длительности жизни мышей. Однако в других исследованиях того времени эти результаты подтвердить не удалось [38].

В более поздних экспериментах *in vitro* и *in vivo* с разными опухолями было получено достаточно данных об антипролиферативных и противоопухолевых свойствах Ц и механизмах этих эффектов.

На основании результатов этих экспериментов предложено несколько механизмов противоопухолевого действия Ц:

- ингибирование фармакологической активности гистамина – промотора опухолевого роста;

- блокирование адгезии опухолевых клеток к эндотелию сосудов. Этот эффект связывают с ингибированием в эндотелиальных клетках экспрессии Е-селектина – молекулы клеточной адгезии, являющейся лигандом для сиалил-Льюис Х антигенов на поверхности циркулирующих опухолевых клеток. Связывание Е-селектина с этими антигенами является необходимой начальной фазой адгезивного взаимодействия опухолевых клеток с сосудистым эндотелием, предваряющей формирование более прочных контактов и образование метастазов [39, 40, 41];

- индукция апоптоза опухолевых клеток (активация каспаз и Араф-1, подавление экспрессии Bcl-2 и увеличение экспрессии Вах) [42, 43];

- антиангиогенный эффект в результате подавления уровня VEGF [38, 41];

- ингибирование противоопухолевой иммуносупрессии, которое связывают с блокадой гистаминовых H₂-рецепторов супрессорных Т-лимфоцитов, ведущей к их апоптозу с одновременной стимуляцией активности натуральных киллеров [38];

- увеличение продукции ряда цитокинов, в том числе ФНО- α , IL-10, IL-15 и интерферона- γ [44, 45];

- предупреждение послеоперационных изменений субпопуляций лимфоцитов [38].

Противоопухолевая активность Ц продемонстрирована на ксенографтах разных опухолей человека (таблица 5). Во всех экспериментах Ц применялся перорально в дозах 100–200 мг/кг длительно.

Как видно из таблицы, практически при всех опухолях применение Ц приводило к более или менее значительному торможению роста опухолей.

Результаты клинического изучения эффективности Ц при разных опухолях весьма противоречивы.

Первые клинические сообщения об эффективности Ц при злокачественных опухолях появились в 1988 г.

В рандомизированном исследовании, включившем 65 больных распространенным раком желудка, которые получали либо комбинацию Ц (1–1,2 г/день) с п/к введением гистамина (до 4 г/день) (31 пациент), либо симптоматическое лечение барбитуратами/анальгетиками (34 пациента) обнаружено, что медиана ОВ пациентов, получавших Ц, составила 172±113 дней, в контрольной группе – 26±16 дней ($p < 0,0001$). ОЭ (уменьшение размеров метастазов в печень и легкие) отмечен в 6 случаях (19%) [38].

В том же году сообщили о двойном-слепом рандомизированном исследовании, в которое включили 181 больного раком желудка II–IV стадий. Ц применяли в дозе 800 мг/день (сразу после операции или установления неоперабельности) в течение 2 лет или до смерти. Медиана ОВ всех больных, получавших Ц, составила 450 дней, в группе плацебо – 316 дней. Достоверное увеличение выживаемости отмечено у больных с раком желудка II стадии, получавших Ц после радикальной операции, и у иноперабельных больных с опухолью IV стадии [38].

Таблица 5. Противоопухолевая активность Ц на ксенографтах опухолей человека

Авторы	Модель	Результат
C. Jiang et al. 2010 [43]	Рак желудка SGG-7901	Торможение роста опухоли
W. Adams et al. 1994 [46]	Рак толстой кишки C170 и LIM2412 Рак толстой кишки LoVo b LIM2405	Торможение роста опухоли Без эффекта
K. Kobayashi et al. 2000 [47]	Колоректальный рак HT-29	Подавление метастазирования в печень
P. Borentain et al. 2016 [39]	Гепатоцеллюлярный рак HepG2	Торможение роста опухоли
Y. Zheng et al. 2013 [45]	Рак легкого 3LL	Торможение роста опухоли
M. Fukuda et al. 2008 [42]	Рак слюнной железы	Полная регрессия опухоли
N. Szincak et al. 2002 [48]	Меланома HT-168	Торможение роста опухоли
F. Lefranc et al. 2005 [49]	Интрацеребральная мультиформная глиобластома U273	Увеличение выживаемости мышей при комбинации темозоламида с Ц
Y. Kikuchi et. 1985 [50]	Рак яичников KK	Торможение роста опухоли

Однако в результате другого рандомизированного двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования, не получено подтверждения эффективности Ц при раке желудка. В исследование было включено 229 больных раком желудка I–III стадий (получали Ц как адьювантную терапию) и 201 больной раком желудка IV стадии. Больные принимали Ц по 400–800 мг/день до прогрессирования или смерти, в контрольной группе пациенты получали аналогичные таблетки с плацебо. Медиана ОВ радикально оперированных больных I–III стадий, получавших Ц, достоверно не отличалась от выживаемости больных в контрольной группе (26 и 20 месяцев, соответственно, $p=0,46$). Медианы ОВ больных после паллиативных операций и иноперабельных больных в сравниваемых группах были одинаковыми (7 мес. и 3 мес.) [38].

Ряд клинических исследований был посвящен исследованию эффективности Ц при колоректальном раке.

В рандомизированном исследовании (125 пациентов) показано, что короткий (5 дней) курс неоадьювантной терапии Ц больных, радикально оперированных по поводу колоректального рака, не повлиял на выживаемость [38].

Проведено несколько исследований возможности применения Ц для адьювантной терапии колоректального рака.

В 1995 г. L. Svensen с соавт. сообщили, что ими не зарегистрировано улучшения отдаленных результатов в рандомизированном исследовании адьювантной терапии Ц больных колоректальным раком [51].

Положительный эффект от применения Ц в адьювантной терапии больных колоректальным раком отмечен в многоцентровом рандомизированном исследовании, выполненном в Японии. В исследование было включено 64 пациента, которые в течение 1 года после операции получали перорально 5-фторурацил по 200 мг/день. Часть пациентов (34) дополнительно получали Ц по 800 мг/день, остальные составили контрольную группу. При наблюдении за пациентами в среднем течение 10,7 лет установлено достоверное увеличение выживаемости больных, получавших Ц – 10-летняя выживаемость составила 84,6% против 49,8% в контрольной группе ($p=0,002$). Следует отметить, что за время наблюдения метастазы были диагностированы в группе Ц у 7 (20%) больных, в контрольной группе – у 16 (53%) [38].

Однако в проведенном в Дании рандомизированном исследовании эффективности Ц в адьювантной терапии больных колоректальным раком улучшения отдаленных результатов не зарегистрировано [38].

В 2012 г. S. Deva и M. Jamerson, проанализировав базу данных из сети Интернет, нашли 5 рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности Ц для адьювантной терапии после хирургического лечения колоректального рака. Обнаружено, что эта терапия увеличила среднюю

выживаемость (суммарно Ц получали 421 пациент) на 47% ($p=0,07$) [40].

В небольшом рандомизированном исследовании (38 больных распространенным колоректальным раком) обнаружено, что добавление Ц (по 400 мг 2 раза/день) не улучшило результатов химиотерапии 5-фторурацилом и фолиниевой кислотой [38].

В 1980-х гг. было описано несколько случаев успешного применения Ц при диссеминированной меланоме, в том числе после неэффективного лечения интерфероном-альфа. У 20 больных метастатической меланомой, леченных интерфероном-альфа без эффекта, после добавления Ц в 5 случаях отмечена регрессия опухолей, в том числе у одного пациента получена полная регрессия метастазов в легкие [38].

Однако, в клиническом исследовании II фазы (87 больных диссеминированной меланомой) не зарегистрировано улучшения как непосредственных результатов, так и выживаемости при добавлении Ц (с профилактической целью) к комбинации интерферона-альфа, интерлейкина-2 и цисплатина [38].

Выполнено 2 небольших исследования II фазы эффективности Ц в монотерапии ранее не леченых больных метастатической меланомой. В одном исследовании (19 больных) Ц применяли по 300 мг 4 раза/день. ОЭ отмечен в 3 случаях – в одном полная ремиссия длительностью +16 мес., во втором «почти полная» регрессия длительностью +21 мес., в третьем – частичная ремиссия длительностью 7 мес. [38].

В другом исследовании (15 пациентов) Ц применяли в более высокой дозе (по 600 мг 4 раза/день) и не отметили ни одного случая объективного эффекта [38].

Первое сообщение о возможной эффективности Ц при почечно-клеточном раке (ПКР) появилось в 1987 г. Комбинацией Ц с кумарином лечили 42 пациента и зарегистрировали 3 полных ремиссии (длительность 4–9,5 мес.) и 11 частичных с (длительностью ремиссий 4–21+ мес.). При этом обнаружено, что ОЭ отмечался только у больных, которым ранее была проведена нефрэктомия [38].

Эти результаты привлекли внимание специалистов, и в последующие годы было проведено несколько исследований по аналогичному протоколу с некоторыми вариациями в дозах и режимах применения препаратов. В большинстве этих исследований также регистрировались полные и частичные ремиссии.

По аналогичному протоколу лечили 31 больного, частичные ремиссии длительностью 63 и 73 недели отмечены у 2 больных с метастазами в легкие. В рамках специально организованного исследования II фазы комбинацией Ц и кумарина пролечили 50 больных и получили частичные ремиссии у 3. В другом исследовании лечили 38 больных метастатическим ПКР и зарегистрировали 2 полных ремиссии длительностью 30 и 50+ мес. и 3 частичных (14, 13, 8 мес.). Однако в еще одном аналогичном исследовании ОЭ не отметили ни у одного из 21 больного.

Особый интерес вызывает результат проведенного в США исследования II фазы, в котором изучалась эффективность монотерапии Ц в высокой дозе (600 мг 4 раза/день) метастатического ПКР. Полные ремиссии длительностью 26 и 33+ мес. отмечены в 2 случаях и в этом исследовании, при этом побочных явлений от высоких доз Ц не наблюдалось [38].

При обсуждении всех этих результатов и реальной эффективности Ц при ПКР акцент делался на возможности спонтанных регрессий метастазов ПКР, сообщения о которых периодически появляются в литературе. При этом обращается внимание на то, что в этих исследованиях ОЭ достигался только у больных, которым проводилась нефрэктомия, и проявлялся в основном регрессией легочных метастазов, что характерно для случаев спонтанной регрессии. В то же время указывается на весьма высокую частоту ОЭ при применении Ц (в среднем ~ 5–10%), что как раз не характерно для спонтанных ремиссий [38].

К этому следует добавить, что одновременно с первым сообщением об эффективности комбинации Ц с кумарином при ПКР были опубликованы результаты применения этой комбинации у ранее не леченых больных меланомой. Ни у одного из 17 пациентов эффекта не отмечалось [38].

В нескольких клинических исследованиях оценивалось эффективность при ПКР комбинированной терапии, в которой к цитокинам добавлялся Ц.

Добавление Ц к монотерапии рекомбинантным интерфероном-альфа после прогрессирования на фоне применения интерферона не улучшило результатов лечения больных с легочными метастазами ПКР [41].

В проведенном в Японии рандомизированном исследовании III фазы сравнили эффективность при легочных метастазах ПКР монотерапии природным интерфероном-альфа (36 больных) и комбинации интерферона-альфа с Ц (35 пациентов). В 1-й группе ОЭ получен в 13,9% случаев (полных ремиссий 1, частичных – 4). Во 2-й группе эти цифры составили 28,6% при 2 полных ремиссиях и 8 – частичных ($p=0,13$). Различия в медианах ВП также недостоверны (112 и 125 мес, $p=0,87$) [52].

В Японии же сравнительно недавно закончили исследование II фазы, включившее 51 пациента с распространенным ПКР. Использовали сочетание интерферона-альфа, Ц, ингибитора СОХ-2 (meloxicam) и антагониста рецептора ангиотензина II (candesartan). Полные регрессии отмечены в 4 случаях, частичные – в 7, у 45% больных регистрировалась стабилизация. Таким образом, клинический ответ наблюдался в 67% случаев. Медиана ВП составила 12 мес., медиана ОВ – 30 мес. Авторы сообщения сочли эти результаты достаточно убедительными для организации многоцентрового исследования III фазы [53].

По данным ReDO, в настоящее время в ряде стран проводятся еще несколько исследований Ц (при раке

поджелудочной и предстательной желез, колоректальном раке)[38].

Мебендазол

Мебендазол (МБ), антигельминтный препарат широкого спектра действия *мебендазол (МБ)*, используемый по этому показанию с 1975 г., привлек внимание как потенциальное противоопухолевое средство после того, как было установлено, что один из механизмов его антигельминтного действия обусловлен влиянием на микротубулярный аппарат. МБ ингибирует образование митотического веретена в результате вызываемого им подавления полимеризации и усиления деполимеризации тубулина. При этом МБ и такие классические ингибиторы митотического аппарата, как винбластин и паклитаксел, различаются по сайтам взаимодействия с тубулином. Препарат малотоксичен и имеет высокий терапевтический индекс. В отличие от других ингибиторов микротубулярного аппарата, МБ не обладает нейротоксичностью, что объясняют его взаимодействием с колхицин-связывающим сайтом тубулина [54].

В качестве механизмов противоопухолевого действия МБ рассматриваются:

- разрушение микротрубочек в результате подавления полимеризации и усиления деполимеризации тубулина;
- блок клеточного цикла в фазе G2/M;
- индукция апоптоза;
- подавление неоангиогенеза;
- ингибирование активности матриксной металлопротеазы-2.

Противоопухолевая активность МБ впервые была показана в 2002 г. в серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* [55].

Было обнаружено, что 48-часовая инкубация с МБ клеток НМКРЛ (линии А549, Н1299, Н460) приводит к дозо-зависимому ингибированию пролиферации клеток с $IC_{50} \sim 0,16 \mu\text{M}$ и не действует на нормальные фибробласты (HUVEC и WI-38) даже в концентрации $1 \mu\text{M}$. На 5-й день культивирования с МБ количество опухолевых клеток было в 5 раз меньше чем в контроле.

Такой же эффект наблюдали в аналогичных экспериментах с клетками рака молочной железы, яичников, толстой кишки, остеосаркомы.

12-часовая инкубация клеток рака легкого с МБ вызывала блок клеточного цикла в G2/M, после 24-часовой инкубации регистрировались признаки апоптоза (фрагментация ДНК), спустя 48 часов ~60% клеток подверглись апоптозу.

Через 24 часа после начала эксперимента в цитозоле опухолевых клеток обнаружено увеличение содержания цитохрома с, активация каспаз 8 и 9. Сделано заключение, что МБ индуцирует апоптоз по митохондриальному пути.

Противоопухолевая активность МБ показана также в экспериментах *in vivo*. Пероральное введение МБ мышам с трансплантированным НМКРЛ человека (H460) или мышинной опухолью K1735 привело к дозо-зависимому торможению роста опухолей. После 28-дневного введения МБ в дозе 1 мг/мышь ч/день средний вес опухоли в контроле в разы превосходил вес опухолей у леченых мышей. Авторы подчеркнули отсутствие каких-либо побочных явлений от применения МБ, более того к концу эксперимента, по их мнению, леченые животные выглядели намного здоровее контрольных.

В опухолях мышей, получавших МБ, обнаружено снижение числа эндотелиальных клеток и плотности сосудов, сопровождающееся 75%-м снижением содержания гемоглобина, что, по мнению авторов, может указывать на антиангиогенный эффект МБ.

Показано, что МБ способен тормозить метастазирование. Эксперименты были проведены с клетками опухоли A549, которые вводили в хвостовую вену мышей. Спустя 21 день в легких мышей контрольной группы обнаружено ~300 метастатических очагов. У мышей, которые в течение этого времени получали перорально МБ в дозе 1 мг/мышь 2 раза в неделю, среднее число метастазов уменьшилось на 80% ($p=0,0001$), однако уменьшилось не только число метастазов, но и размеры оставшихся очагов, в которых отмечены клетки с фрагментацией ядра, т. е. явления апоптоза.

В аналогичных экспериментах с паклитакселем достоверного уменьшения числа метастатических очагов не отмечено [55].

В выполненных в 2008 г. аналогичных экспериментах *in vitro* и *in vivo* с клетками рака коры надпочечников (H295R и SW-13) получены практически идентичные результаты [56].

Ингибирование клеточной пролиферации и индукция апоптоза обнаружены также на клеточных линиях плоскоклеточного рака головы и шеи человека CAL27 и SCC15, при этом совместное применение МБ с цисплатиной достоверно усиливало антипролиферативное действие последней [57].

N. Doudican с соавт. установили, что МБ ингибирует рост клеток хеморезистентной меланомы (линии M-14 и SK-Mel-19) с IC_{50} -0,23-0,27 μ M и не оказывает действия на рост нормальных меланоцитов (линия Melan-a). Показано, что в клетках меланомы МБ индуцирует апоптоз, который обусловлен фосфорилированием Bcl-2. Фосфорилированный Bcl-2 не может образовать гетеродимер Вах-Bcl-2, не связанный Вах образует гомодимер, что промотирует апоптоз. Следует заметить, что содержание Bcl-2 и Вах после обработки клеток МБ не меняется [58].

В опытах *in vivo* с этими опухолями обнаружено, что пероральное введение МБ в дозе 1-2 мг ингибирует рост первичной опухоли на 83–77% и тормозит образование легочных метастазов. Зарегистрирован-

ный эффект соответствовал эффекту в/бр введения в течение 5 дней тезоламида (положительный контроль) в дозе 100 мг/кг [58].

Изучено влияние МБ на опухоли мозга. Основанием для проведения таких исследований послужили клинические данные об эффективности препарата при паразитарном поражении головного мозга, что свидетельствовало о способности проникать через ГЭБ, а также наблюдения ухудшения роста интракраниально трансплантированных опухолей у мышей, получавших МБ с кормом для профилактики гельминтозов [59].

На культуре клеток глиомы мышей GL261 обнаружено, что МБ тормозит рост этих клеток с IC_{50} -0,25 μ M. Пероральное введение МБ в дозе 50 мг/кг, начиная с 5-го дня после интракраниальной трансплантации клеток GL261, тормозило рост опухолей и увеличило среднее время жизни мышей на 63,3% (увеличение с 30 дней в контроле до 49 дней).

На культуре клеток мультиформной глиобластомы человека 060919 МБ более сильно подавлял пролиферацию клеток, чем темозоламид (IC_{50} составляло 0,1 μ M и 148 μ M соответственно). В клетках этой опухоли после 72-часовой инкубации с МБ полимеризация тубулина была подавлена на 99%, что сопровождалось выраженным повреждением структуры микротрубочек. МБ увеличил среднее время жизни мышей с интракраниальными ксенографтами этой опухоли с 48 дней в контроле до 65 дней, тогда как темозоламид в дозе 15 мг/кг не влиял на выживаемость животных. Комбинация МБ с темозоламидом достоверно увеличила среднее время жизни этих мышей по сравнению с применением одного темозоламида (с 41 до 50 дней), однако эффективность применения одного МБ в ходе этого эксперимента также не доказана [59].

N. Nygren с соавт. из университета Uppsala, проведя исследование цитотоксичности 1600 лекарственных препаратов в отношении 2 клеточных линий рака толстой кишки, особо выделили МБ, учитывая его эффективность и отсутствие побочных явлений при применении в качестве антигельминтного препарата. Высокая цитотоксичность МБ была подтверждена на 3 клеточных линиях рака толстой кишки человека (HT-29, HT-8, SW-626), при этом на нормальные клетки почки (линия РРТЕС/TERT) и гепатоциты (NeHepLxHT) МБ не влиял [60].

На клеточной линии химиорезистентного рака молочной железы SKBr-3 показано, что сочетание гемцитабина с МБ увеличивает цитотоксичность гемцитабина [61].

Ингибирование МБ клеточной пролиферации с усилением экспрессии и активности каспазы 3 обнаружено в опытах с клетками холангиокарциномы линии KKU-M213. Пероральное введение МБ мышам с ксенографтами этой опухоли умеренно тормозило рост опухоли, при этом в опухоли обнаружены апоптотные клетки [62].

На 3 клеточных линиях рака желудка человека (АСР-02, АСР-03, АРР-01) показано, что МБ ингибирует пролиферацию сильнее, чем многие из известных противоопухолевых препаратов, в том числе 5-фторурацил, цисплатина, оксалиплатин, иринотекан. Гибель клеток ассоциировала с разрушением структуры микротрубочек. Показана также способность МБ ингибировать активность матриксной металлопротеазы-2, что, по мнению исследователей, может свидетельствовать о способности МБ ингибировать инвазию опухолевых клеток [63].

В обобщенном виде результаты изучения противоопухолевых свойств МБ представлены в таблицах 6 и 7.

Сведений о результатах клинических испытаний МБ в качестве противоопухолевого средства пока нет. В настоящее время в США ведутся 2 клинических исследования I-II фазы эффективности добавления МБ к стандартной химиотерапии опухолей мозга [54].

Опубликовано несколько случаев успешного применения МБ для лечения онкологических больных.

В 2011 г. I.Y. Dobrosotskaya с соавт. (Мичиганский университет) сообщили об успешном применении МБ у 48-летнего мужчины с карциномой коры надпочечника с прогрессированием после многократных курсов химиотерапии, включавшей митотан, 5-фторурацил, стрептозотоцин, бевацизумаб и лучевую терапию. Лечение МБ было назначено по требованию пациента, который из Интернета узнал о результатах экспериментального исследования МБ при аденокарциномах. Пациент получал МБ по 100 мг 2 раза в день (стандартная доза при

лечении гельминтозов) в течение 19 месяцев, в течение которых сохранялась зарегистрированная после начала лечения частичная ремиссия. Все это время качество жизни пациента было удовлетворительным, побочных явлений не отмечали. Через 5 месяцев после прекращения приема МБ зарегистрировано прогрессирование [65].

В 2014 г. N. Negren и R. Larson (Университет Упсала) сообщили об успешном применении МБ у 72-летнего больного метастатическим раком толстой кишки с прогрессированием после лечения капецитабином, оксалиплатином, бевацизумабом, иринотеканом. Пациент получал МБ в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 6 недель, после чего при контрольном КТ-обследовании зарегистрирована почти полная регрессия метастазов в легкие и лимфоузлы и значительная частичная регрессия метастазов в печень. Из побочных явлений в конце цикла терапии МБ отмечено увеличение АЛТ и АСТ в 5–7 раз, которое купировалось при перерыве в терапии с последующим возобновлением приема МБ в половинной дозе. Через 8 месяцев после начала лечения МБ обнаружены метастазы в мозг, прием МБ был прекращен [60]. Следует отметить, что авторы сообщения в последующем лечили МБ еще 5 больных раком толстой кишки, небольшая регрессия опухоли отмечена в одном случае [54].

Как видно из приведенных данных, все описанные в обзоре лекарственные средства отвечают критериям включения в проекты перепрофилирования лекарственных средств для онкологии. Все они явля-

Таблица 6. Изучение антипролиферативной активности МБ в опытах *in vitro*

Авторы	Модель	Результаты
T. Mukhopadhyay et al. 2002 [55]	НМКРЛ линии А549, Н1299	Ингибирование клеточной пролиферации
F. Zhang et al. 2017 [57]	Плоскоклеточный рак головы – шеи, линии Cal 127, SC015	Ингибирование клеточной пролиферации, усиление антипролиферативного действия цисплатины
D. Martarelli et al. 2008 [64].	Рак коры надпочечников H295R, SW-13	Ингибирование клеточной пролиферации
N. Doudican et al. 2008 [58]	Химиорезистентная меланома V-14, SK-Mel-19	Ингибирование клеточной пролиферации
R. Bai et al. 2011 [59]	Глиома мышей GL261 Мультиформная глиобластома человека 060919	Ингибирование клеточной пролиферации Ингибирование клеточной пролиферации более выраженное, чем при действии телозамида (IC50-0,1 μM и 148 μM)
P. Nygren et al. 2014 [56]	Рак толстой кишки человека HT-29, HT-8, CW-626	Ингибирование клеточной пролиферации
C. Coyne et al. 2013 [61]	Химиорезистентный рак молочной железы SKBr-3	Усиление цитотоксичности гемцитабина при сочетании с МБ
K. Sawanyawisuth et al. 2014 [62]	Холангиокарцинома KKKU-4213	Ингибирование клеточной пролиферации
L. Pinto et al. 2015 [63]	Рак желудка человека АСР-02, АСР-03, АРР-01	Ингибирование клеточной пролиферации более сильное, чем у ряда стандартных противоопухолевых препаратов.

Таблица 7. Изучение противоопухолевой активности МБ в опытах *in vivo*

Авторы	Модель	Результаты
T. Mukhopadhyay et al. 2002 [55]	НМКРЛ линия H1299 Линия A549	Торможение роста опухоли, снижение числа эндотелиальных клеток и плотности сосудов в опухоли Торможение метастазирования в легкие
D. Martarelli et al. 2008 [64]	Рак коры надпочечников H295R, SW-13	Торможение роста опухолей
N. Doudican et al. 2008 [58]	Химиорезистентная меланома V-14, SK-Mel-19	Торможение роста опухолей на 83–79%. Торможение образования легочных метастазов.
R. Bai et al. 2011 [59]	Глиома мышей GL261 060919 (интрацеребральная трансплантация) Мультиформная глиобластома человека 060919 (интрацере- бральная трансплантация)	Торможение роста опухолей Увеличение среднего времени жизни мышей на 63,3% Увеличение среднего времени жизни мышей с 48 дней в контроле до 65. Усиление действия темозоламида при комбинации с МБ

ются хорошо известными препаратами, длительное время применяемыми для лечения определенных заболеваний, и опыт их клинического использования свидетельствует об их низкой токсичности и широком спектре терапевтического действия.

В разнообразных экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* для всех этих препаратов установлены возможные мишени и механизмы их противоопухолевой активности. Следует отметить, что они отличаются от механизмов действия «классических» противоопухолевых препаратов (алкилирующие агенты, антиметаболиты), основным механизмом действия которых является нарушение структуры и функции ДНК. Имеющиеся данные показывают, что мишенями для рассматриваемых лекарственных средств являются разнообразные функциональные белки (внутриклеточные белки, образующие каскады сигнальных путей, белок микротрубочек, антиапоптотические и проапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии, модуляторы иммунных противоопухолевых реакций и пр.). Можно сделать вывод о том, что по мишеням и механизмам противоопухолевого действия эти лекарственные средства сходны с современными таргетными противоопухолевыми препаратами.

Для всех представленных в обзоре лекарственных средств накоплено немало информации, полученной в разнообразных экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, и это достаточно убедительно свидетельствует, что каждый из пере-

численных препаратов обладает более или менее значительной противоопухолевой активностью. Если бы речь шла о совершенно новых агентах, предлагаемых в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов, эта информация, вероятно, была бы сочтена достаточной для организации клинических испытаний. У лекарств, предлагаемых для перепрофилирования, имеется определенное преимущество: это сведения об их эффективности у больных злокачественными опухолями, хотя порой и весьма противоречивые.

Однако очевидно, что для включения этих лекарств в стандарты лечения онкологических больных, (например, в качестве дополнения к стандартным противоопухолевым препаратам) такой информации сегодня недостаточно. В истории противоопухолевой химиотерапии известно много примеров, когда соединения с высокой противоопухолевой активностью по данным экспериментальных исследований, в клинических испытаниях оказываются неэффективными.

В соответствии с современными тенденциями, требуются только результаты специальных клинических испытаний, организованных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Подобные исследования ведутся в разных странах. Возможно, через какое-то время мы узнаем о полученных в них результатах и, следовательно, о возможности официального перепрофилирования этих лекарств для применения в онкологии.

Список литературы

1. *Pantziarka P., Bouche G., Mebeus L. et al.* The repurposing drugs in oncology (ReDO) project // *Ecancermedicalsecience.* – 2014. – 8. – 442 p.
2. *Sukbatme V., Bouche G., Mebeus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – nitroglycerin as anticancer agent // *Ecancermedicalsecience.* – 2015. – 9. – 568 p.
3. *Burke A.J., Sullivan F.J., Giles F.J., Glynn S.A.* The yin and yang of nitric oxide in cancer progression // *Carcinogenesis.* – 2013. – Vol. 34. – P. 593–512.
4. *Dingemans A.M., Groen H.J., Herder G. et al.* A randomized phase II study comparing paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with and without nitroglycerin patches in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer: NVALT12 (NCT0117170) // *Ann. Cancer.* – 2015. – Vol. 26. – P. 2286–2293.
5. *Davidson A., Veillard A.S., Tognela A. et al.* A phase II randomized trial of adding topical nitroglycerin to first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: the Australasian lung cancer trials group NITRO trial // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 2280–2286.
6. *Ilum H., Wang D., Dowell J.E. et al.* Phase I dose escalation trial of nitroglycerin in addition to 5-fluorouracil and radiation therapy for neoadjuvant treatment of operable rectal cancer // *Surgery.* – 2015. – Vol. 158. – P. 460–465.
7. *Pantziarka P., Sukbatme V., Bouche G. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – diclofenac as anti-cancer agent // *Ecancermedicalsecience.* – 2016. – 10. – 610 p.
8. *Intini F.P., Zajac J., Novobradsky Y. et al.* Novel antitumor platinum (II) conjugates containing the nonsteroidal anti-inflammatory agent diclofenac: synthesis and dual mechanisms of antiproliferative effects // *Inorg. Chem.* – 2017.
9. *Ben Sabra I., Marchand-Brustel Y., Tanti J. et al.* Metformin in cancer therapy: a novel perspective for an old antidiabetic drug? // *Mol. Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9. – P. 1092–1099.
10. *Cai X., Hu X., Tan X. et al.* Metformin induced AMPK activation, G0/G1 phase cell cycle arrest and the inhibition of growth of esophageal squamous cell carcinomas in vitro and in vivo // *PloS One.* – 2015. – 10(7) – e0133349.
11. *Fujita K., Iwame H., Miyoshi H. et al.* Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 6100–6113.
12. *Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMS.* – 2005. – Vol. 330. – P. 1304–1305.
13. *Chen H.P., Shieh J.J., Chang C.C. et al.* Metformin decreased hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies // *Cut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 606–615.
14. *Li J., Hernanda P., Brammer V.M. et al.* Anti-tumor effects of metformin in animal models of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *PloS One.* – 2015. – 10. – e0127967.
15. *Morgillo F., Sasso F.C., Dellacorte C.M. et al.* Synergistic effects of metformin in combination with gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, in LKB1 wild type NSCLC cell lines // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 3508–3519.
16. *Zhang T., Guo P., Zhan Y. et al.* The antidiabetic drug metformin inhibits the proliferation of bladder cancer cells in vitro and in vivo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 2403–2618.
17. *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. – P. 2031–2040.
18. *Kisfalvi K., Ebl G., Sinnott-Smith J., Rozengurt E.* Metformin disrupts crosslink between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling system and inhibits pancreatic cancer growth // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 6539–6545.
19. *Rattan R., Graham R.P., Maguire J.L.* Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo // *Neoplasma.* – 2011. – Vol. 13. – P. 483–491.
20. *Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschibitzi P.N., Strubel K.* Metformin selectively targets cancer stem cells and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 7597–7511.
21. *Cufi S., Corominas-Faja B., Vazquez-Martin A. et al.* Metformin induced preferential killing of breast cancer initiating CD44⁺CD24^{-/low} cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2⁺ human breast cancer xenografts // *Oncotarget.* – 2012. – Vol. 3. – P. 395–398.
22. *Qi X., Xu W., Xie J. et al.* Metformin sensitizes the response of oral squamous cell carcinoma to cisplatin treatment through inhibition of NF- κ B/HIF-1 α signal axis // *Sci. Rep.* – 2016. – 6. – P. 35788.
23. *Li J., Gui Y., Ren J. et al.* Metformin protects against cisplatin-induced tubular cell apoptosis and acute kidney injury via AMPK α -regulated autophagy induction // *Sci. Rep.* – 2016. – 6. – P. 28975.
24. *Jiralespong S., Palla S.L., Giordan S.H. et al.* Metformin and pathological complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 3297–3302.
25. *Kumar S., Meuter A., Thapa P. et al.* Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – P. 955–962.

26. Choi Y., Kim T.Y., Oh D. et al. The impact of diabetes mellitus and metformin treatment on survival of patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy // *Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 48. – P. 171–179.
27. Singh P.P., Shi Q., Foster N.R. et al. Relationship between metformin use and recurrence and survival in patients with resected stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy: results from North Central Cancer Treatment group N0147 (Alliance) // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21. – P. 1509–1521.
28. Rieken M., Xylinas E.M., Kluth L. et al. Diabetes mellitus without metformin intake is associated with oncologic outcomes after radical nephrectomy for upper tract urothelial carcinoma // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 40. – P. 113–120.
29. Rieken M., Xylinas E., Kenth L. et al. Effects of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma // *Urol. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 7–14.
30. Tan B.X., Yao W.X., Ge J. et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in patients with type 2 diabetes // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P. 5103–5111.
31. Chen H., Yao W., Chu Q. et al. Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TK inhibitor in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes // *Cancer Lett.* – 2015. – Vol. 369. – P. 97–102.
32. Lee J.H., Kim I.L., Jeon S.M. et al. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 131. – P. 752–759.
33. Jang W., Kim M.S., Lim J.S. et al. Survival advantage associated with metformin usage in hepatocellular carcinoma patients receiving radiotherapy: a propensity score matching analysis // *Anticancer Res.* – 2015. – Vol. 35. – P. 3047–3054.
34. Casadei C.A., Maris G., Scarpi E. et al. Effects of metformin on clinical outcome in diabetic patients with advanced HCC receiving sorafenib // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16. – P. 2719–2725.
35. Mayer M.J., Klotz L.H., Venkates-Waran Y. The effect of metformin use during docetaxel chemotherapy on prostate cancer specific and overall survival of diabetic patients with castration resistant prostate cancer // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 31613–31615.
36. Kordes S., Pollek M.N., Zwinderman A.H. et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 839–847.
37. Kim J., Lim W., Kim E.K. et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant metformin plus letrozole for estrogen receptor positive postmenopausal breast cancer (METEOR) // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 170.
38. Pantziarka P., Bouche G., Mebeus L. et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO) – cimetidine as an anti-cancer agent // *Ecancermedicalscience.* – 2014. – 8. – P. 485.
39. Borentain P., Carmona S., Mathien A. et al. Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 847–856.
40. Deva S., Jamerson M. Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – 8. – CD007814.
41. Kubecova M., Kolostova K., Pinterova K. Cimetidin: an anticancer drug? // *Europ. J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 42. – P. 439–444.
42. Fukuda M., Kusama K., Sakashita H. Cimetidine inhibits salivary gland tumor cell adhesion on to neural cells and induces apoptosis by blocking NCAM expression // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 376–382.
43. Jiang C.G., Liu E.R., Yu M. et al. Cimetidine induces apoptosis in gastric cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo // *Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 23. – P. 693–700.
44. Losurdo G., Principi M., Girardi B. et al. Histamine and histaminergic receptors in colorectal cancer: from basic science to evidence-based medicine // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2016.
45. Zheng Y., Xu M., Lix L. et al. Cimetidine suppresses lung tumor growth in mice through proapoptosis of myeloid-derived suppressor cells // *Mol. Immunol.* – 2013. – Vol. 54. – P. 54–83.
46. Adams W.J., Lawson J.A., Morris D.L. Cimetidine inhibits in vivo growth of human colon cancer and reverses histamine stimulation in vitro and in vivo growth // *Gut.* – 1994. – Vol. 35. – P. 1632–1636.
47. Kobayashi K., Matsumoto S., Monshima T. et al. Cimetidine inhibits cell adhesion to endothelial cells and prevents metastasis by blocking E-selectin expression // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 3978–3984.
48. Szinczak N., Heqyesi H., Hunyadi J. et al. Cimetidine and tamoxifen derivate reduce tumor formation in scid mice xenotransplanted with a human melanoma cell line // *Melanoma Res.* – 2002. – Vol. 12. – P. 231–240.
49. Liefranc F., James S., Camby I. et al. Combined cimetidine and temozolamide, compared with temozolamide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts // *J. Neusurg.* – 2005. – Vol. 102. – P. 706–714.
50. Kikuchi Y.M., Oomori K., Kizawa I., Kato K. Effects of cimetidine on tumor growth and immune function in nude mice bearing human ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1985. – Vol. 74. – P. 495–498.
51. Svensen L.B., Ross C., Knigge U. et al. Cimetidine as an adjuvant treatment in colorectal cancer: a double-blind, randomized pilot study // *Dis. Colon Rectum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 514–518.
52. Kinouchi T., Sakamoto J., Tsukamoto T. Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 132. – P. 499–504.

53. *Tatokaro M., Fujii Y., Kawakami S. et al.* Phase II trial of interferon-alpha, cimetidin, cyclooxygenase-2 inhibitor and rennin-angiotensin system inhibitor (ICCA-therapy) for advanced renal cell carcinoma // *Cancer Sci.* – 2011. – Vol. 102. – P. 137–143.
54. *Pantziarka P., Bouuche G., Mebeus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – mebendazole as anti-cancer agent // *Ecancermedicalsecience.* – 2014. – 8. – P. 443.
55. *Mukhopadhyay T., Sasaki J., Ramesh R., Rott J.J.* Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell line both in vitro and in vivo // *Chem. Cancer Res.* – 2002. – Vol. 8. – P. 2963–2969.
56. *Nygren P., Fryknas M., Adgerup B., Larsson R.* Repositioning of the antihelminths drug mebendazole for the treatment for colon cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 139. – P. 2133–2140.
57. *Zhang F., Li Y., Zhang H. et al.* Antihelminthic mebendazole enhances cisplatin's effect on suppressing cell proliferation and promotes differentiation head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) // *Oncotarget.* – 2017.
58. *Doudican N., Rodriguez A., Osman I., Orlov S.J.* Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells // *Mol. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1308–1315.
59. *Bai R.Y., Staedtke V., Aprhys C. et al.* Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme // *Neurooncol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 974–982.
60. *Nygren P., Larsson R.* Drug repositioning from bench to bedside: tumor remission by the antihelminthic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer // *Acta Oncologica.* – 2014. – Vol. 53. – P. 427–428.
61. *Coyne C.P., Jones T., Beer R.* Gemcitabine – (C4-amide)-[anti-HER2/neu] anti-neoplastic cytotoxicity in dual combination with mebendazole against chemotherapeutic-resistant mammary adenocarcinoma // *J. Clin. Exp. Oncol.* – 2013.
62. *Sawanyawisuth K., Williamson T., Wongkham S., Riggins G.J.* Effect of the antiparasitic drug mebendazole in cholangiocarcinoma growth // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1261–1270.
63. *Pinto L.C., Soares B.M., Pinheiro J. et al.* The antihelminthic drug mebendazole inhibits growth, migration and invasion in gastric cancer cell model // *Toxicol. In Vitro.* – 2015. – Vol. 29. – P. 2038–2044.
64. *Martarelli D., Pompei P., Baldi C., Mazzoni G.* Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 61. – P. 809–817.
65. *Dobrosotskaya I.Y., Hammer G.D., Schteigart D.F. et al.* Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17. – P. 59–62.

References

1. *Pantziarka P., Bouche G., Mebeus L. et al.* The repurposing drugs in oncology (ReDO) project // *Ecancermedicalsecience.* 2014 Jul 10; 8: 442. doi: 10.3332/ecancer.2014.442. eCollection 2014. PMID: 25075216.
2. *Sukbatme V., Bouche G., Mebeus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – nitroglycerin as anticancer agent // *Ecancermedicalsecience.* 2015 Aug 27; 9: 568. doi: 10.3332/ecancer.2015.568. eCollection 2015. PMID: 26435741.
3. *Burke A.J., Sullivan F.J., Giles F.J., Glynn S.A.* The yin and yang of nitric oxide in cancer progression // *Carcinogenesis.* 2013 Mar; 34(3): 503–12. doi: 10.1093/carcin/bgt034. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23354310.
4. *Dingemans A.M., Groen H.J., Herder G. et al.* A randomized phase II study comparing paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with and without nitroglycerin patches in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer: NVALT12 (NCT0117170) // *Ann. Cancer.* 2015; 26: 2286–2293.
5. *Davidson A., Veillard A.S., Tognola A. et al.* A phase II randomized trial of adding topical nitroglycerin to first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: the Australasian lung cancer trials group NITRO trial // *Ann. Oncol.* 2015; 26: 2280–2286.
6. *Ilum H., Wang D., Dowell J.E. et al.* Phase I dose escalation trial of nitroglycerin in addition to 5-fluorouracil and radiation therapy for neoadjuvant treatment of operable rectal cancer // *Surgery.* 2015; 158: 460–465.
7. *Pantziarka P., Sukbatme V., Bouche G. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – diclofenac as anti-cancer agent // *Ecancermedicalsecience.* 2016 Jan 11; 10: 610. doi: 10.3332/ecancer.2016.610. eCollection 2016. PMID: 26823679.
8. *Intini F.P., Zajac J., Novobradsky Y. et al.* Novel antitumor platinum (II) conjugates containing the nonsteroidal anti-inflammatory agent diclofenac: synthesis and dual mechanisms of antiproliferative effects // *Inorg. Chem.* 2017.
9. *Ben Sabra I., Marchand-Brustel Y., Tanti J. et al.* Metformin in cancer therapy: a novel perspective for an old antidiabetic drug? // *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9: 1092–1099.
10. *Cai X., Hu X., Tan X. et al.* Metformin induced AMPK activation, G0/G1 phase cell cycle arrest and the inhibition of growth of esophageal squamous cell carcinomas in vitro and in vivo // *PloS One.* 2015; 10(7): e0133349.
11. *Fujita K., Iwame H., Miyoshi H. et al.* Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 6100–6113.
12. *Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMS.* 2005 Jun 4; 330(7503): 1304–5. Epub 2005 Apr 22. doi: 10.1136/bmj.38415.708634.F7. PMID: 15849206.
13. *Chen H.P., Shieh J.J., Chang C.C. et al.* Metformin decreased hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies // *Cut.* 2013; 62: 606–615.
14. *Li J., Hernanda P., Brammer V.M. et al.* Anti-tumor effects of metformin in animal models of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *PloS One.* 2015; 10: e0127967.

15. *Morgillo F., Sasso F.C., Dellacorte C.M. et al.* Synergistic effects of metformin in combination with gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, in LKB1 wild type NSCLC cell lines // *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 3508-3519.
16. *Zhang T., Guo P., Zhan Y. et al.* The antidiabetic drug metformin inhibits the proliferation of bladder cancer cells in vitro and in vivo // *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 2403-2618.
17. *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; 8: 2031-2040.
18. *Kisfalvi K., Ebl G., Simmet-Smith J., Rozengurt E.* Metformin disrupts crosslink between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling system and inhibits pancreatic cancer growth // *Cancer Res.* 2009; 69: 6539-6545.
19. *Rattan R., Graham R.P., Maguire J.L.* Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo // *Neoplasma.* 2011; 13: 483-491.
20. *Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tsihitis P.N., Strubl K.* Metformin selectively targets cancer stem cells and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res.* 2009; 69: 7597-7511.
21. *Cufi S., Corominas-Faja B., Vazquer-Martin A. et al.* Metformin induced preferential killing of breast cancer initiating CD44⁺CD24^{-low} cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2⁺ human breast cancer xenografts // *Oncotarget.* 2012; 3: 395-398.
22. *Qi X., Xu W., Xie J. et al.* Metformin sensitizes the response of oral squamous cell carcinoma to cisplatin treatment through inhibition of NF-KB/HIF-1a signal axis // *Sci. Rep.* 2016; 6: 35788.
23. *Li J., Gui Y., Ren J. et al.* Metformin protects against cisplatin-induced tubular cell apoptosis and acute kidney injury via AMPK α -regulated autophagy induction // *Sci. Rep.* 2016; 6: 28975.
24. *Jiralespong S., Palla S.L., Giordan S.H. et al.* Metformin and pathological complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3297-3302.
25. *Kumar S., Meuter A., Thapa P. et al.* Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study // *Cancer* 2013 Feb 1; 119(3): 555-62. doi: 10.1002/cncr.27706. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23208739.
26. *Choi Y., Kim T.Y., Oh D. et al.* The impact of diabetes mellitus and metformin treatment on survival of patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy // *Cancer Res. Treat.* 2016; 48: 171-179.
27. *Singh P.P., Shi Q., Foster N.R. et al.* Relationship between metformin use and recurrence and survival in patients with resected stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy: results from North Central Cancer Treatment group N0147 (Alliance) // *Oncologist.* 2016; 21: 1509-1521.
28. *Rieken M., Xyinas E.M., Kluth L. et al.* Diabetes mellitus without metformin intake is associated with oncologic outcomes after radical nephrectomy for upper tract urothelial carcinoma // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014; 40: 113-120.
29. *Rieken M., Xylinas E., Kenth L. et al.* Effects of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma // *Urol. Oncol.* 2014; 32: 7-14.
30. *Tan B.X., Yao W.X., Ge J. et al.* Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in patients with type 2 diabetes // *Cancer.* 2011; 117: 5103-5111.
31. *Chen H., Yao W., Chu Q. et al.* Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TK inhibitor in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes // *Cancer Lett.* 2015 Dec 1; 369(1): 97-102. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.024. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341687.
32. *Lee J.H., Kim I.L., Jeon S.M. et al.* The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus // *Int. J. Cancer.* 2012 Aug 1; 131(3): 752-9. doi: 10.1002/ijc.26421. Epub 2011 Oct 20. PMID: 21913184.
33. *Jang W., Kim M.S., Lim J.S. et al.* Survival advantage associated with metformin usage in hepatocellular carcinoma patients receiving radiotherapy: a propensity score matching analysis // *Anticancer Res.* 2015; 35: 3047-3054.
34. *Casadei C.A., Maris G., Scarpi E. et al.* Effects of metformin on clinical outcome in diabetic patients with advanced HCC receiving sorafenib // *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16: 2719-2725.
35. *Mayer M.J., Klotz L.H., Venkates-Waran Y.* The effect of metformin use during docetaxel chemotherapy on prostate cancer specific and overall survival of diabetic patients with castration resistant prostate cancer // *J. Urol.* 2016; 16: 31613-31615.
36. *Kordes S., Pollek M.N., Zwinderman A.H. et al.* Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2015; 16: 839-847.
37. *Kim J., Lim W., Kim E.K. et al.* Phase II randomized trial of neoadjuvant metformin plus letrozole for estrogen receptor positive postmenopausal breast cancer (METEOR) // *BMC Cancer.* 2014; 14: 170.
38. *Pantziarka P., Bouche G., Mebeus L. et al.* Repurposing drugs in oncology (ReDO) – cimetidine as an anti-cancer agent // *Ecancermedicalscience.* 2014; 8: 485.
39. *Borentain P., Carmona S., Mathien A. et al.* Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016; 77: 847-856.
40. *Deva S., Jamerson M.* Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD007814.
41. *Kubecova M., Kolostova K., Pinterova K.* Cimetidin: an anticancer drug? // *Europ. J. Pharm. Sci.* 2011; 42: 439-444.
42. *Fukuda M., Kusama K., Sakashita H.* Cimetidine inhibits salivary gland tumor cell adhesion on to neural cells and induces apoptosis by blocking NCAM expression // *BMC Cancer.* 2008; 8: 376-382.

43. Jiang C.G., Liu E.R., Yu M. et al. Cimetidine induces apoptosis in gastric cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo // *Oncol. Rep.* 2010; 23: 693-700.
44. Losurdo G., Princip M., Girardi B. et al. Histamine and histaminergic receptors in colorectal cancer: from basic science to evidence-based medicine // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2016.
45. Zheng Y., Xu M., Lix L. et al. Cimetidine suppresses lung tumor growth in mice through proapoptosis of myeloid-derived suppressor cells // *Mol. Immunol.* 2013; 54: 54-83.
46. Adams W.J., Lawson J.A., Morris D.L. Cimetidine inhibits in vivo growth of human colon cancer and reverses histamine stimulation in vitro and in vivo growth // *Gut.* 1994; 35:1632-1636.
47. Kobayashi K., Matsumoto S., Monsbima T. et al. Cimetidine inhibits cell adhesion to endothelial cells and prevents metastasis by blocking E-selectin expression // *Cancer Res.* 2000; 60: 3978-3984.
48. Szincsak N., Heqyesi H., Hunyadi J. et al. Cimetidine and tamoxifen derivate reduce tumor formation in scid mice xenotransplanted with a human melanoma cell line // *Melanoma Res.* 2002; 12: 231-240.
49. Liefranc F., James S., Camby I. et al. Combined cimetidine and temozolamide, compared with temozolamide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts // *J. Neurosurg.* 2005; 102: 706-714.
50. Kikuchi Y.M., Oomori K., Kizawa I., Kato K. Effects of cimetidine on tumor growth and immune function in nude mice bearing human ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 1985; 74: 495-498.
51. Svensen L.B., Ross C., Knigge U. et al. Cimetidine as an adjuvant treatment in colorectal cancer: a double-blind, randomized pilot study // *Dis. Colon Rectum.* 1995; 38: 514-518.
52. Kinouchi T., Sakamoto J., Tsukamoto T. Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 499-504.
53. Tatokaro M., Fujii Y., Kawakami S. et al. Phase II trial of interferon-alpha, cimetidin, cyclooxygenase-2 inhibitor and rennin-angiotensin system inhibitor (ICCA-therapy) for advanced renal cell carcinoma // *Cancer Sci.* 2011; 102: 137-143.
54. Pantziarka P., Bowuche G., Meheus L. et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO) – mebendazole as anti-cancer agent // *Ecancarmedicalscience.* 2014 Jul 10; 8: 443. doi: 10.3332/ecancer.2014.443. eCollection 2014. PMID: 25075217.
55. Mukhopadhyay T., Sasaki J., Ramesh R., Rott J.J. Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell line both in vitro and in vivo // *Chem. Cancer Res.* 2002 Sep;8(9):2963-9. PMID: 12231542.
56. Nygren P., Fryknas M., Adgerup B., Larsson R. Repositioning of the antihelmintic drug mebendazole for the treatment for colon cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013 Dec; 139(12): 2133-40. doi: 10.1007/s00432-013-1539-5. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24135855.
57. Zhang F., Li Y., Zhang H. et al. Antihelminthic mebendazole enhances cisplatin's effect on suppressing cell proliferation and promotes differentiation head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) // *Oncotarget.* 2017 Jan 16. doi: 10.18632/oncotarget.14673. [Epub ahead of print]. PMID: 28099902.
58. Doudican N., Rodriguez A., Osman I., Orlow S.J. Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells // *Mol. Cancer Res.* 2008; 6: 1308-1315.
59. Bai R.Y., Staedtke V., Aprhys C. et al. Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme // *Neurooncol.* 2011; 13: 974-982.
60. Nygren P., Larsson R. Drug repositioning from bench to bedside: tumor remission by the antihelminic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer // *Acta Oncologica.* 2014; 53: 427-428.
61. Coyne C.P., Jones T., Beer R. Gemcitabine – (C4-amide)-[anti-HER2/neu] anti-neoplastic cytotoxicity in dual combination with mebendazole against chemotherapeutic-resistant mammary adenocarcinoma // *J. Clin. Exp. Oncol.* 2013.
62. Sawanyawisuth K., Williamson T., Wongkham S., Riggins G.J. Effect of the antiparasitic drug mebendazole in cholangiocarcinoma growth // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2014; 44: 1261-1270.
63. Pinto L.C., Soares B.M., Pinbeirp J. et al. The antihelminthic drug mebendazole inhibits growth, migration and invasion in gastric cancer cell model // *Toxicol. In Vitro.* 2015; 29: 2038-2044.
64. Martarelli D., Pompei P., Baldi C., Mazzoni G. Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 61: 809-817.
65. Dobrosotskaya I.Y., Hammer G.D., Schteigart D.F. et al. Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma // *Endocr. Pract.* 2011; 17: 59-62.