

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения  
«Санкт-Петербургский  
клинический научно-  
практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи

(онкологический)»  
(Санкт-Петербург, Россия)

## РОЛЬ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ КАК ЭЛЕМЕНТ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.М. Крамчанинов

### ROLE OF SUPPORTIVE CARE AS AN ELEMENT OF ANTITUMOR TREATMENT

*М.М. Крамчанинов*

*врач-онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический  
центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»  
mm90@rambler.ru*

*M.M. Kramchaninov*

*Medical oncologist,  
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care  
(Oncological)  
e-mail: mm90@rambler.ru*

В данной обзорной статье производится анализ имеющихся литературных данных по противоопухолевой активности неонкологических препаратов. Применение известных неонкологических препаратов с противоопухолевой целью – перспективное направление сопроводительной терапии рака.

**Ключевые слова:** *рак, солидные опухоли, противоопухолевые препараты, сопроводительная терапия.*

This article is a literature review of the available data on the antitumor activity of non-oncology drugs. The use of existing non-oncological drugs with antitumor purpose is a promising direction of supportive cancer therapy.

**Key words:** *cancer, solid tumors, antitumor drugs, supportive therapy.*

### Введение

Репозиционирование, или перепрофилирование лекарственных средств подразумевает под собой терапевтическое применение препарата по другому показанию, отличному от того, для которого он был первоначально одобрен. Перепрофилирование неонкологических препаратов становится все более привлекательным подходом к улучшению терапии рака как для пациентов с исчерпанными опциями стандартной терапии, так и в качестве более осмысленного подхода к сопроводительной терапии во время проведения стандартного лечения или в промежутках между ним. Перспектива повторного применения уже существующих неонкологических препаратов для новых целей заманчива – перепрофилирование связано с потенциально более низкими общими затратами и более короткими сроками внедрения, а значит, быстрый клинический перевод может произойти для препаратов, безопасность которых уже была доказана на людях.

В данном обзоре мы сосредоточились на обобщении терапевтического потенциала неонкологических препаратов, включая сердечные-сосудистые препараты (например, бета-блокаторы и статины), антигистаминные препараты, ингибиторы протонной помпы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и некоторых антибиотиков.

Результаты, будучи вместе взятыми, поистине вдохновляют: они проливают новый свет на повторное использование неонкологических препаратов с их сложными молекулярными механизмами и тем самым могут способствовать будущим открытиям новых лекарств от рака.

### Возможности преclinical изучения противоопухолевой активности

Одна из крупнейших преclinical работ [1], опубликованная в 2020 г. в журнале «Nature», была проведена с целью создать ресурс, содержащий информацию о противоопухолевой активности 4518 препаратов, протестированных на 578 линиях раковых клеток человека, охватывающих 24 типа опухолей.

Для этого было использовано профилирование относительного ингибирования одновременно на смесях – PRISM. Линии раковых клеток были маркированы уникальными последовательностями ДНК, что позволило объединять клеточные линии со штрих-кодами, а относительное количество штрих-кодов служило суррогатом жизнеспособности клеток.

Большинство препаратов – 3 466 (77%), – не были связаны с онкологией, остальные соединения являлись либо химиотерапевтическими (2%), либо таргетными (21%).

Химиотерапевтические препараты ожидаемо провоцировали гибель наибольшего числа клеточных линий, неонкологические препараты – наименьшего, а таргетные препараты занимали промежуточное положение. Однако эта закономерность сильно зависела от дозы. При высоких дозах таргетные препараты теряли свою избирательность.

Интересно, что подгруппа неонкологических препаратов проявила особенно сильную активность: 91 препарат убил по крайней мере 1% клеточных линий. Для дальнейшего изучения терапевтического потенциала неонкологических препаратов был рассчитан коэффициент бимодальности профиля жизнеспособности каждого соединения в зависимости от дозы, а затем вычислен максимум для каждого соединения.

После этого был рассмотрен вопрос, насколько предсказуема активность клеточного киллинга на основе геномных особенностей клеточных линий. Большинство высокопредсказуемых профилей было получено от таргетных препаратов (по сравнению с химиотерапевтическими или неонкологическими препаратами). Еще одной неожиданностью стало то, что значительное число неонкологических препаратов имело весьма предсказуемые модели уничтожения. Интересно, что экспрессия мРНК оказалась наиболее предсказуемым типом признака по сравнению с другими категориями геномной информации.

Важно отметить, что лишь в редких случаях (в 0,8% случаев) картина гибели опухолевых клеток посред-

ством активных неонкологических препаратов коррелировала с нокаутом или нокадауном предполагаемой мишени препарата (по сравнению с 15,0% активных онкологических препаратов). Это позволяет предположить, что неожиданная противораковая активность неонкологических препаратов, скорее всего, объясняется ранее нераспознанным механизмом действия.

### Антигистаминные препараты

Поскольку рак, как и аллергия, может быть результатом хронического воспаления, противовоспалительные препараты, в т. ч. от аллергии, являются особенно подходящей отправной точкой в поиске новых методов лечения рака.

К механизмам, объясняющим потенциальную противоопухолевую активность антигистаминных препаратов, предложено относить следующие: большинство из них считаются полностью или частично независимыми от H1 гистаминовых рецепторов [2], либо включающими лизосомальную гибель клеток [3] или иммунологические пути [4]. Некоторые антигистаминные препараты, такие как дезлоратадин, фексофенадин и лоратадин, оказывают противовоспалительное действие [5], которое, как полагают, зависит от их сильного обратного агонизма гистамина, подавляющего даже базальный сигнал H1 гистаминовых рецепторов. Дезлоратадин также может стабилизировать [6] мембраны тучных клеток и тем самым предотвращать [7] высвобождение гистамина. Гистамин способствует [8] иммунорегуляторной активности миелоидных клеток-супрессоров и Th2-скелетному иммунному ответу. Было показано [9], что Th1-ответ имеет важное значение для выживаемости без болезни пациентов с колоректальным раком.

Несмотря на повсеместное распространение, доступность и безопасность современных H1-антигистаминных препаратов, их долгое время не изучали широко и подробно в качестве противоопухолевого лечения.

В 2015 г. на конгрессе ASCO Meeting было представлено шведское исследование [10], которое включало 54406 женщин с раком молочной железы (РМЖ), диагностированным с 2000 по 2008 гг. Такая большая выборка была получена из данных Шведского регистра меланомы, регистра назначенных лекарств и регистра причин смерти.

В качестве групп сравнения для оценки общей выживаемости были взяты пациенты с РМЖ, принимавшие (n=9777) и не принимавшие антигистаминные препараты. Было проанализировано использование шести основных H1-антигистаминных препаратов: дезлоратадина, цетиризина, лоратадина, клемастина, эбастина и фексофенадина. В целях повышения качества исследования анализ проводился с поправкой на стадию TNM, рецепторный статус и возраст на момент постановки диагноза.

HR для специфической выживаемости в группе пациентов, принимавших антигистаминные препараты, составил от 0,5 до 1,13 (в среднем 0,70) (CI 0,66-0,75).

Что касается используемых препаратов, то у женщин, принимавших:

дезлоратадин (n=1895), HR составил 0,69 (CI 0,52-0,91)

лоратадин (n = 2132), HR составил 0,74 (CI 0,60-0,93)

цетиризин (n = 3001) HR составил 1,13 (CI 0,96-1,33)

клемастин (n = 2278) HR составил 0,98 (CI 0,80-1,19)

эбастин (n = 326) HR составил 0,50 (CI 0,22-1,12),

а у пользователей фенофксадина (n = 145) HR составил 0,73 (CI 0,30-1,76).

Это популяционное исследование показало, что женщины, получающие антигистаминные препараты второго поколения, имеют лучшую общую и специфическую для РМЖ выживаемость по сравнению с теми, кто их не принимает, независимо от возраста, наличия аллергии в анамнезе, статуса ER и стадии опухоли.

В 2020 г. вышло крупное ретроспективное исследование [11], в котором были проанализированы данные 24562 пациентов с 2006 по 2014 гг. с диагнозом меланома кожи на предмет специфической для меланомы и общей выживаемости. Как и в предыдущем исследовании, были использованы данные шведского регистра меланомы, регистра назначенных лекарств и регистра причин смерти. Наблюдение проводилось до 31 декабря 2018 г.

В качестве антигистаминных препаратов были исследованы все те же дезлоратадин, цетиризин, лоратадин, клемастин, эбастин и фексофенадин, как и в исследовании пациентов с РМЖ. Всего 1253 человека принимали антигистаминные препараты.

Была обнаружена ассоциация с устойчивым улучшением выживаемости при использовании дезлоратадина (HR = 0,46; 95% CI 0,29-0,73, P = 0,001) и лоратадина (HR = 0,50; 95% CI 0,28-0,88, P = 0,02) по сравнению с контролем, независимо от характеристик пациента или опухоли, как в скорректированном, так и в грубом анализе. Для других антигистаминных препаратов связи с изменением меланома-специфичной выживаемости не было обнаружено.

При анализе риска рецидивов кожной меланомы было обнаружено, что в группе, использующей постоянно дезлоратадин и лоратадин, доля пациентов без рецидивов была больше, чем среди неиспользующих. Результат этого анализа не достиг статистической значимости, но тем не менее, он демонстрирует, что дезлоратадин и лоратадин могут наряду с прямым оказывать и профилактическое действие, которое также может быть использовано для профилактики меланомы.

Таким образом, антигистаминные препараты могут проявлять противоопухолевую активность, в основе которой предположительно лежит противовоспалительное действие. Однако результаты эпидемиологических исследований следует интерпретировать с осторожностью, так как выявленный эффект

может быть не напрямую связан с применением антигистаминных препаратов, а опосредованно – если у больных имеются сопутствующие аллергические состояния, которые могут влиять на биологию опухолевого процесса.

## Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (PDE5) – это ряд препаратов, используемых в качестве основного средства лечения эректильной дисфункции, а также назначаемых пациентам с диагнозом легочной артериальной гипертензии.

К этой группе препаратов относятся силденафил, тадалафил и варденафил.

Интересно, что медиана возраста назначения препаратов для лечения эректильной дисфункции приблизительно соответствует медиане возраста возникновения колоректального рака, и это не может не наводить на мысли о целесообразности применения данной группы препаратов.

Данные, полученные в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, позволяют предположить, что ингибиторы PDE5 могут оказывать противоопухолевое действие [12].

Силденафил может ингибировать канцерогенез толстой кишки через блокирование миелоидных супрессорных клеток (MDSCs). Эти клетки активно изучаются в качестве потенциальной мишени для противоопухолевых препаратов [13–15]. Это было, в частности, показано в исследовании [16] на модели мышей с воспалением, индуцированным декстраном сульфата натрия.

Кроме того, эксперимент [17], проведенный *in vitro* с использованием клеток колоректального рака (КРР) человека, показал, что силденафил может ингибировать метастазы путем восстановления цитотоксичности MDSCs-зависимого ингибирования NK-клеток.

Тесная связь PDE5 с течением опухолевого процесса показана в исследовании, опубликованном в журнале «Nature» в 2020 г. [18]. Анализ данных о 430 пациентах колоректальным раком из Атласа ракового генома показал, что высокая экспрессия PDE5A коррелирует с худшей выживаемостью, чем низкая (p= 0,03972).

На основании данных Шведского онкологического регистра и Шведского регистра рецептурных препаратов были проанализированы 12465 пациента мужского пола с диагнозом колоректального рака I, II или III стадии. Среди них 1136 пациентов ранее использовали ингибиторы PDE5 после постановки диагноза КРР.

Была обнаружена достоверная разница в показателях выживаемости между пациентами, принимавшими и не принимавшими ингибиторы PDE5 (p<0,001).

За период наблюдения в 4,25 года было замечено, что в группе пациентов, принимавших ингибиторы PDE5, смертность составила 20,2 случаев на 1000

человеко-лет. В группе же пациентов, не использовавших ингибиторы PDE5, смертность оказалась выше и составила 37,87 на 1000 человеко-лет. Таким образом, применение ингибиторов PDE5 было связано со снижением риска смерти от КРП (скорректированный HR = 0,82, 95% CI = 0,67-0,99).

Более того, было отмечено уменьшение частоты появления отдаленных метастазов у пациентов, использовавших ингибиторы PDE5 – 42,20 на 1000 человеко-лет против 51,40 на 1000 человеко-лет среди пациентов, не использовавших ингибиторы PDE5.

Противоопухолевый эффект ингибиторов PDE5 также исследовался в экспериментах *in vivo* или *in vitro* на злокачественных опухолях молочной железы и легких [19]. Так, было замечено [20], что *in vitro* силденафил при добавлении к доксорубину показал синергическую противораковую активность против клеток рака молочной железы, что авторы связывают с влиянием препарата на сосудистую сеть опухоли.

В двух клинических исследованиях [21–22], проведенных у пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи, сообщалось, что тадалафил может усиливать системную иммунную реактивность, а также опухоль-специфический иммунитет за счет снижения MDSCs, регуляторных Т-клеток и улучшения функции Т-клеток.

Хотя потенциальные механизмы противоопухолевого действия ингибиторов PDE5 до сих пор неясны, об этом было выдвинуто несколько гипотез [23]. Рассматривались восстановление иммунокомпетентности, повышение химиотерапевтической сенсibilизации и проницаемости через гематоэнцефалический барьер, преодоление резистентности, вызванной гипоксией, и индукция апоптоза.

## Бета-блокаторы

Бета-блокаторы (ББ) принято считать кардиопротекторными препаратами, применяемыми при различных заболеваниях (например, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца) благодаря их антагонистическому действию на адренергическую систему через ингибирование бета-адренергических рецепторов. Доклинические данные показали, что бета-адренергическая стимуляция может влиять на развитие и прогрессирование многих видов рака, что, вероятно, связано с механизмами, запускающими канцерогенез и ангиогенез, а также метастазирование опухоли.

Использование ББ было предложено [24] для улучшения безрецидивной и общей выживаемости у пациентов, получающих лечение от различных видов рака. Индукция эндогенных бета-агонистов (таких, как катехоламины) связана с механизмами, включающими активацию генов, ответственных за метастазирование и воспаление, активацию путей клеточной пролиферации и повышение уровня про-

ангиогенного фактора и VEGF [25]. Учитывая, что за эти механизмы частично отвечают бета-2 рецепторы, было предложено [26] применять неселективные антагонисты бета-1 и бета-2 рецепторов.

Мета-анализ [27], в который были включены исследования неселективного антагониста пропранолола у 18118 пациентов с раком молочной железы, не выявил существенной разницы в опухоль-специфической смертности среди пациентов, принимающих и не принимающих бета-блокаторы (OR 0,87, 95% CI 0,50–1,52,  $p=0,49$ ), а также не было выявлено влияние на частоту рецидивов (OR 0,70, 95% CI 0,25–1,95,  $p=0,49$ ).

В то же время существуют ретроспективные данные [28] о 1413 пациентах, которые получали неоадьювантную химиотерапию с 1995 по 2007 гг. по поводу трижды негативного рака молочной железы.

Пациенты, принимавшие ББ ( $n = 102$ ), сравнивались с пациентами ( $n = 1311$ ), которые их не принимали. Имел место очевидный спутывающий фактор (confounding factor) в виде того, что пациенты, получавшие ББ, как правило, были старше и страдали ожирением ( $p<0,001$ ), поэтому была произведена статистическая поправка на возраст, расу, стадию, рецепторный статус, лимфоваскулярную инвазию, индекс массы тела, диабет, гипертонию и прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Доля pCR между группами существенно не отличалась ( $p=0,48$ ). Однако было обнаружено, что применение ББ во время химиотерапии способствует улучшению безрецидивной (HR, 0,30; 95% CI, 0,10 – 0,87;  $p=0,027$ ), но не общей выживаемости (HR, 0,35; 95% CI, 0,12 – 1,00;  $p=0,05$ ).

В проспективном исследовании [29] среди 53-х пациентов с меланомой IB – IIIA стадии на момент постановки диагноза участникам было предложено принимать пропранолол (80 мг ежедневно) в качестве адьювантного лечения. Такой выбор исследователи обосновывают данными о том, что стресс является кофактором прогрессирования меланомы, в то время как доклинические исследования показали, что  $\beta$ -блокаторы и, в частности, пропранолол, подавляют ангиогенез и нарушают миграцию раковых клеток через ингибирование норадреналин-зависимых реакций. Если пациенты принимали лечение, то считались частью когорты пропранолола ( $n=19$ ), если же отказывались от лечения, но соглашались участвовать в контрольной группе исследования, их относили к когорте, не принимавшей пропранолол ( $n=34$ ). Применение пропранолола сопровождалось снижением риска рецидива меланомы примерно на 80% (HR 0,18; 95% CL 0,04-0,89;  $p =0,03$ ).

## Статины

Статины ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазу, лимитирующий фермент мевалонат-

ного пути – одного из важнейших метаболических путей эукариотических клеток. Статины вызывают специфический для опухолей апоптоз через митохондриальные апоптотические сигнальные пути.

Многие современные химиотерапевтические препараты вызывают [30] гибель опухолевых клеток путем индуцирования апоптоза. Статины также обладают подобным эффектом.

У онкологических пациентов эффективность статинов в качестве противораковых средств изучалась [31] как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками. В ряде исследований показано [32–33], что статины вызывают апоптоз в подгруппе клеточных линий, полученных из опухолей в культуре ткани таких нозологий, как множественная миелома и рак поджелудочной железы. Это наблюдение позволяет предположить, что соответствующие опухоли могут быть чувствительны к статинспецифическому апоптозу *in vivo*.

В ряде исследований были показаны потенциальные преимущества приема статинов с точки зрения снижения летальности пациентов с различными видами рака, включая рак пищевода, молочной железы, легких, яичников, поджелудочной железы, эндометрия и толстой кишки [34–40].

В рандомизированном контролируемом исследовании [41] оценивалась эффективность правастатина при химиотерапии у 91 пациента с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Пациенты были рандомизированы в контрольную ( $n = 42$ ) и экспериментальную ( $n = 41$ ) группы. Медиана выживаемости составила 18 месяцев в группе правастатина и 9 месяцев в контрольной группе. Выживаемость в группе правастатина была значительно выше ( $p=0,006$ ).

Уровень альфа-фетопroteина (АФП) в сыворотке крови был ниже в группе правастатина по сравнению с контролем через 6 месяцев и 1 год после начала лечения ( $p=0,04$  и  $p=0,03$ , соответственно). Интересно, что уменьшения размеров опухоли в группе правастатина не наблюдалось, однако также и увеличение размеров очагов в группе правастатина было значительно меньше через 6 и 12 месяцев по сравнению с контрольной группой ( $p=0,03$  и  $p=0,01$  соответственно). Это наблюдение свидетельствует о потенциальной возможности подавления роста опухоли на фоне применения правастатина.

Еще одно ретроспективное когортное исследование [42], проведенное на основе данных, полученных из Центрального ракового регистра, включало в себя 15422 пациента, у которых была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома с 2002 по 2016 гг. Исследование также показало, что наблюдается позитивный эффект от применения статинов после постановки диагноза: имело место снижение смертности (HR 0,85; 95% CI, 0,77–0,93).

Аналогичные результаты были получены в крупном исследовании, среди 12 572 пожилых пациентов

с первичной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы [43].

Мета-анализ 26-ти исследований, проведенных на более чем 3-х миллионах участников и 170 000 больных раком поджелудочной железы, позволяет предположить профилактическое действие статинов в отношении рака поджелудочной железы [44].

Общенациональное ретроспективное когортное исследование 20 559 шведских женщин с диагнозом «рак молочной железы», проведенное с июля 2005 по 2008 г., показало, что по сравнению с отсутствием или нерегулярным применением, регулярный прием статинов до диагностики онкологического диагноза ассоциировался с более низким риском смерти от рака молочной железы [45].

Таким образом, сразу несколько доклинических и клинических исследований показывают, что статины усиливают действие используемых в настоящее время методов лечения рака при их совместном применении.

Помимо уже хорошо изученных механизмов противоопухолевой активности статинов (например, мевалонатного пути, аутофагии, ферроптоза и т.д.), однозначно необходимо расширять понимание данной проблемы, что поможет скорректировать клинические испытания статинов, тем самым способствуя поиску новых методов лечения рака.

## Ингибиторы протонной помпы

Аэробный гликолиз в раковых клетках сопровождается накоплением лактата, в результате чего создается кислая среда в микроокружении опухоли. Низкий внеклеточный pH является основной причиной резистентности опухоли к подавляющему большинству цитотоксических препаратов главным образом потому, что богатое  $H^+$  микроокружение опухоли приводит к протонированию химиотерапевтического препарата (химическая реакция присоединения протона к молекуле с образованием сопряженной кислоты), что вызывает как его нейтрализацию вне клеток, так и препятствует достижению внутриклеточных мишеней. Основной причиной закисления опухолевой микросреды являются побочные продукты метаболизма опухоли, а именно протоны, в сочетании с гипоксией и сниженной перфузией. В таких условиях происходит селекция клеток, приспособленных к выживанию в кислой внеклеточной микросреде опухоли, что обусловлено, в частности, гиперэкспрессией и активацией мембранно-связанных pH-регулирующих систем, способствующих предотвращению внутриклеточного закисления. Вакуолярная  $H^+$  АТФаза (V-АТФаза) – это протонный насос, управляемый АТФ, который служит как для снабжения протонами внутриклеточных компартментов, так и для переноса протонов через плазматическую мембрану из клетки. Благодаря своей роли в регуляции клеточного гомеостаза pH, V-АТФаза вовлечена во

множество клеточных функций, включая эндоцитоз и активацию протеаз, ангиогенез, аутофагию через взаимодействие с mTOR. Повышенная экспрессия V-ATФазы считается хорошо продуманным компенсаторным механизмом, который фактически дает раковым клеткам преимущества в выживании и росте.

Предполагается, что использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) в качестве ингибиторов V-ATФазы повышает эффективность химиотерапии при некоторых видах рака.

В одном из японских исследований [46] клетки рака пищевода культивировались с 5-фторурацилом (5-ФУ) и тремя ИПП (лансопразол, эзомепразол, вонопразан) в различных концентрациях.

Все ИПП значительно усиливали цитотоксический эффект 5-ФУ. Авторы также ретроспективно оценили данные 40 пациентов во время терапии рака пищевода, получавших и не получавших лечение ИПП. Анализ показал, что лечение ИПП было связано с улучшением общей выживаемости больных ( $p=0,009$ , HR, 0,33; 95% CI, 0,12-0,76).

Эффект ИПП также исследовался среди пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших комбинацию доцетаксела с цисплатином [47].

Установлено, что добавление ИПП к стандартной химиотерапии достоверно улучшало частоту объективного ответа – 67,7% против 46,9% ( $p=0,049$ ) и медиану времени до прогрессирования – 9,7 месяцев против 8,7 месяцев ( $p=0,045$ ).

Безусловно, важность эффекта Варбурга в канцерогенезе, включая роль протонных насосов, регулярно подчеркивается в профессиональной литературе. ИПП являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в медицине. Они прошли тщательное тестирование и мониторинг безопасности, после чего могут стать альтернативным или дополнительным источником терапии, а это, в свою очередь, может привести к более эффективному и дешевому лечению.

## Антибиотики

Антибиотики относятся к вторичным метаболитам, производимым микроорганизмами (включая бактерии, грибы, актиномицеты) или высшими животными и растениями в процессе жизнедеятельности. Они обладают антипатогенной или иной активностью и могут препятствовать развитию других живых клеток. Например, было показано [48], что некоторые виды бактерий опосредуют устойчивость к гемцитабину в клеточной линии рака поджелудочной железы и к оксалиплатину, но не к иринотекану в линии клеток рака толстой кишки.

Согласно результатам исследований, антибиотики могут способствовать апоптозу раковых клеток, подавлять рост рака и предотвращать метастазирование рака.

На данный момент уже известны и широко применяются противоопухолевые антибиотики: дауно-

рубицин, доксорубин, эпирубицин.

Есть определенные данные, демонстрирующие противоопухолевую активность антибиотиков и других групп.

В ретроспективном исследовании [49] 169 пациентов с раком поджелудочной железы, раком желчевыводящих путей, раком двенадцатиперстной кишки, нейроэндокринными карциномами, саркомами и раком мочевого пузыря, получающих лечения гемцитабин-содержащими схемами, были распределены на две группы: группа без антибиотиков и группа с антибиотиками (левофлоксацин и цефдинир перорально, меропенем внутривенно). Частота объективных ответов в группах без лечения антибиотиками и с лечением антибиотиками составила 15,1% и 27,6% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования в группах, не получавших антибиотики и лечившихся антибиотиками, составила 2,5 (95% CI: 1,86-3,73) и 4,9 (95% CI: 3,47-6,0) месяца соответственно. Медиана общей выживаемости в группах без лечения антибиотиками и с лечением антибиотиками составила 7,53 (95% CI: 5,63-9,57) месяцев и 13,83 (95% CI: 10,83-16,43) месяцев соответственно. Одним из объяснений этого феномена является наличие внутриопухолевых бактерий, которые влияют на метаболизм гемцитабина и обеспечивают резистентность к препарату. Их элиминация с помощью антибиотика и позволяла добиться клинически значимого эффекта.

В ретроспективном исследовании [50] 220 пациентов с распространенным КРР, проходившие терапию оксалиплатином или иринотеканом, были разделены на подгруппы, получавшие антибиотики (группа 1) и не получавшие их (группа 2). В 1 и 2 группах оксалиплатина частота ответа (RR) составила 58,2% и 30,2%, а частота контроля заболевания – 92,5% и 64,2% соответственно; медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,5 месяцев (95% CI 7,5-12,2) и 7,0 месяцев (95% CI 17,0-26,0) соответственно, а медиана общей выживаемости составила 23,8 месяца (95% CI 5,1-9,1) и 17,4 месяца (95% CI 13,1-24,9) соответственно.

В данном случае механизм аддитивного эффекта антибиотиков не совсем понятен, однако его выраженность, несомненно, заслуживает внимания и может рассматриваться как потенциальная терапевтическая опция.

Вместе с тем, в недавно опубликованном исследовании добавление антибактериальных препаратов значимо снижало эффективность неoadьювантной терапии у пациентов с раком молочной железы [51]. Частота полного патологического ответа в контрольной группе была значительно выше, чем в группе, получавшей антибиотики (29,09% против 10,20%,  $p=0,017$ ). Также было показано, что прием антибиотиков был тесно связан с уменьшением как безрецидивной ( $p=0,04$ ), так и общей выживаемости ( $p=0,088$ ).

Подобный антагонистический эффект заслуживает внимания и тщательного анализа. Антибиотики играют ключевую роль в лечении заболеваний, помогая человеку снизить смертность от различных инфекций и значительно улучшая качество и продолжительность жизни людей. В то же время антибиотики могут снижать эффективность хирургического вмешательства, лучевой, химио- и иммунотерапии в комбинации, приводя к нарушению кишечной микрофлоры. Возможно, разумным решением данной проблемы может быть уменьшение побочных эффектов антибиотиков при лечении рака путем приема пробиотиков и пребиотиков. Это требует дополнительных клинических исследований в этой области.

## Метформин

Метформин – это пероральный бигуанид, который является рекомендуемым препаратом первой линии для лечения сахарного диабета II типа. Механизм его действия связан с активацией АМПК. Есть данные, что у людей с диабетом повышен [52] риск развития нескольких распространенных видов рака, а также более высокий [53] уровень смертности по сравнению с обычным населением.

Интересно, что этот противодиабетический препарат привлекает большое внимание как потенциальное противораковое средство после ретроспективных исследований, которые показали улучшение выживаемости при различных видах рака у пациентов с диабетом, принимающих метформин.

В наблюдательном исследовании установлена связь между применением метформина и снижением риска развития рака и смертности от него [54]. В исследовании сообщалось, что применение метформина может снизить риск развития рака у пациентов с диабетом II типа в зависимости от дозы.

Результаты исследований на животных также подтверждают потенциальную противоопухолевую активность метформина [55]. Мышей с генетической моделью рака поджелудочной железы лечили ежедневной дозой метформина. Начиная с 6-недельного возраста лечение сопровождалось уменьшением объема и веса опухоли, а также увеличением общей выживаемости.

В ретроспективном когортном исследовании [56], проведенном в Тайване, изучалось, как снизить риск развития рака желудка при приеме метформина. Для исследования была использована база данных Национального медицинского страхования Тайваня. Пациенты с диабетом II типа, диагностированным в 1999–2005 гг. и получавшие лечение метформином ( $n=287971$ , «когда-либо принимавшие метформин») или другими противодиабетическими препаратами ( $n=16217$ , «никогда не принимавшие метформин»), наблюдались до 2011 г. Результаты показали, что соответствующее число случаев рака желудка составило

759 (0,26%) в группе «когда-либо принимавшие метформин» и 89 (0,55%) в группе «никогда не принимавшие метформин», с соответствующими показателями 55,26 и 122,53 на 100 000 человеко-лет (HR 0,448, CI 95% 0,359-0,558). Это свидетельствует о значительно более низком риске развития рака желудка среди пациентов, принимавших метформин.

Мета-анализ 17-ти отдельных исследований [57] показал связь применения метформина с лучшей выживаемостью больных раком легкого с диабетом (для выживаемости без болезни: HR = 0,65, 95% CI = 0,52-0,83; для общей выживаемости: HR = 0,78, 95% CI = 0,64-0,93). Анализ подгрупп показал аналогичную ассоциацию в Азиатском регионе (для выживаемости без болезни: HR = 0,69, 95% CI = 0,59-0,80; для общей выживаемости: HR = 0,55, 95% CI = 0,46-0,67), но не в Западном регионе. Такая ассоциация также была представлена при мелкоклеточном раке легкого (для выживаемости без болезни: HR = 0,54, 95% CI = 0,38-0,77; для общей выживаемости: HR = 0,52, 95% CI = 0,39-0,69) и при немелкоклеточном раке легкого (для выживаемости без болезни: HR = 0,70, 95% CI = 0,51-0,96; для общей выживаемости: HR = 0,75, 95% CI = 0,58-0,97). Мета-анализ показал, что применение метформина значительно связано с благоприятным исходом выживания больных раком легкого с диабетом.

Таким образом, мы видим большое число как доклинических, так и клинических исследований, свидетельствующих о противоопухолевом эффекте метформина, причем как для пациентов с уже имеющимся онкологическим заболеванием, так и с точки зрения потенциальной профилактики.

## Заключение

Перепрофилирование лекарственных препаратов становится привлекательной терапевтической стратегией, позволяющей использовать ранее одобренные неонкологические препараты для улучшения потенциальной терапии рака. Во-первых, это открывает возможности для поиска новых молекулярных соединений с целью разработки препаратов. Хорошо известно, что открытие новых противоопухолевых средств – дорогостоящий и трудоемкий процесс, в то время как перепрофилирование может значительно сократить цикл исследований и разработок. Традиционные лекарственные средства одновременно и безопасны для приема, и обладают необходимыми фармакологическими свойствами, но в то же время токсичны для опухолевых клеток.

Во-вторых, большинство онкологических пациентов имеют множество сопутствующих заболеваний, по поводу которых они уже получают соответствующую терапию. Понимание противоопухолевой активности этих препаратов позволит подойти к вопросу назначения сопроводительной терапии более индивидуально и осознанно.

Однако для более точного понимания значимой эффективности препаратов и их потенциальных новых мишеней необходимо большее количество хорошо спланированных клинических исследований, в первую очередь рандомизированных. Большинство имеющихся клинических данных – ретроспективные

когортные исследования, выполненные на базах национальных реестров, что, несмотря на очевидные плюсы таких исследований, по-прежнему не отвечают на важные клинические вопросы и содержат в себе множество спутывающих факторов (confounding factor) и когнитивных искажений.

## Список литературы

1. *Corsello S. M., Nagari R. T., Golub T. R.* Discovering the anticancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling // *Nature Cancer*. – 2020. – v. 1. – p. 235–248.
2. *Ellegaard A.-M., Deblendorff C., Vind A. C.* Repurposing Cationic Amphiphilic Antihistamines for Cancer Treatment // *EBioMedicine*. – 2016. – v.9. – p.130–139.
3. *Kuzu O. F., Toprak M., Noory M. A.* Effect of lysosomotropic molecules on cellular homeostasis // *Pharmacol. Res.* – 2017. – v. 117. – p. 177-184.
4. *Caron G., Delneste Y., Roelandts E.* Histamine Polarizes Human Dendritic Cells into Th2 Cell-Promoting Effector Dendritic Cells // *J. Immunol.* – 2001. – v. 167 (7). – p. 3682-3686.
5. *Devillier P., Roche N., Faisy C.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Desloratadine, Fexofenadine and Levocetirizine // *Cl. Pharmacokinetics*. – 2008. v. 47. – p. 217–230.
6. *Levi-Schaffer F., Eliashbar R.* Mast Cell Stabilizing Properties of Antihistamines // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – v. 129, iss. 11. – p. 2549-2551.
7. *Weller K., Maurer M.* Desloratadine Inhibits Human Skin Mast Cell Activation and Histamine Release // *J. Invest. Dermatol.* – 2009 – v. 129, iss. 11. – p. 2723-2726.
8. *Martin R. K., Saleem S. J., Folgosa L.* Mast cell histamine promotes the immunoregulatory activity of myeloid-derived suppressor cells // *J. Leukoc Biol.* – 2014. – v.1. – p. 151–159.
9. *Tosolini M., Kirilovsky A., Mlecnik B.* Clinical Impact of Different Classes of Infiltrating T Cytotoxic and Helper Cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in Patients with Colorectal Cancer // *Cancer Res.* – 2011. – v. 71 (4). – p. 1263–1271.
10. *Olsson H. L., Enefors R., Broberg P.* Second generation antihistamines after breast cancer diagnosis to improve prognosis both in patients with ER+ and ER- breast cancer // *J. Cl. Oncology*. – 2015. – v. 33. – p. 15-18.
11. *Fritz I., Wagner P., Bottai M.* Desloratadine and loratadine use associated with improved melanoma survival // *Allergy*. – 2020. – v. 75(8). – p. 2096 – 2099.
12. *Pantziarka P., Sukhatme V., Crispino S.* Repurposing drugs in oncology (ReDO)—selective PDE5 inhibitors as anti-cancer agents // *Ecanermedalscience*. – 2018. – v. 12. – p. 824.
13. *Wesolowski R., Markowitz J., Carson W. E.* Myeloid derived suppressor cells – a new therapeutic target in the treatment of cancer // *J. for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2013; v.1 – p. 10.
14. *Liu Q., Liao Q., Zhao Y.* Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) facilitate distant metastasis of malignancies by shielding circulating tumor cells (CTC) from immune surveillance // *Medical Hypotheses*. -. 2016. – v. 87. – p. 34-39.
15. *Safarzadeh E., Orangi M., Mohammadi H.* Myeloid-derived suppressor cells: Important contributors to tumor progression and metastasis // *J. Cell Physiol.* – 2018. – v. 233(4). – p. 3024 – 3036.
16. *Tai L.-H., Alkayyal A. A., Leslie A. L.* Phosphodiesterase-5 inhibition reduces postoperative metastatic disease by targeting surgery-induced myeloid derived suppressor cell-dependent inhibition of Natural Killer cell cytotoxicity // *Oncoimmunology*. – 2018. – v. 1. – p. 7(6).
17. *Lin S., Wang J., Wang L.* Phosphodiesterase-5 inhibition suppresses colonic inflammation-induced tumorigenesis via blocking the recruitment of MDSC // *Am. J. Cancer Res.* – 2017. – 7(1). – p. 41–52.
18. *Huang W., Sundquist J., Sundquist K.* Phosphodiesterase-5 inhibitors use and risk for mortality and metastases among male patients with colorectal cancer // *Nature Communications*. – 2020. – v. 11. – p. 3191.
19. *Keats T., Rosengren R. J., Ashton J. C.* The Rationale for Repurposing Sildenafil for Lung Cancer Treatment // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2018. – 18(3). – p. 367 – 374.
20. *Greish K., Fateel M., Abdelghany S.* Sildenafil citrate improves the delivery and anticancer activity of doxorubicin formulations in a mouse model of breast cancer // *J. Drug Target.* – 2018. – 26 (7). – p. 610–615.
21. *Califano J. A., Kban Z., Noonan K. A.* Tadalafil Augments Tumor Specific Immunity in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – 21 (1). – p.: 30–38.
22. *Weed D. T., Vella J. L., Reis I. M.* Tadalafil Reduces Myeloid-Derived Suppressor Cells and Regulatory T Cells and Promotes Tumor Immunity in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – v. 21 (1). – p.: 39–48.
23. *Pantziarka P., Sukhatme V., Crispino S.* Repurposing drugs in oncology (ReDO)—selective PDE5 inhibitors as anti-cancer agents // *Ecanermedalscience*. – 2018. – v. 12. – p. 824.
24. *Phadke S., Clamon G.* Beta blockade as adjunctive breast cancer therapy: A review // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2019. – v. 138. – p. 173–177.



25. *Guimaraes S., Moura D.* Vascular adrenoceptors: an update // *Pharmacol Rev.* – 2001. – v. 53 (2). – p.: 319 – 56.
26. *Peixoto R., Pereira M. de L., Oliveira M.* Beta-Blockers and Cancer: Where Are We? // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – v.13(6). – p.: 105.
27. *Kim H. Y., Jung Y. J., Lee S. H.* Is Beta-Blocker Use Beneficial in Breast Cancer? A Meta-Analysis // *Oncology.* – 2017. – v. 92(5). – p.: 264–268.
28. *Melhem-Bertrandt A., Chavez-MacGregor M., Lei X.* Beta-Blocker Use Is Associated With Improved Relapse-Free Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – v. 29(19). – p.: 2645–2652.
29. *Giorgi V. D., Grazzini M., Benemei S., Marchionni N.* Propranolol for Off-label Treatment of Patients With Melanoma. Results From a Cohort Study // *JAMA Oncol.* – 2018. – v. 4(2).
30. *Wong R. S. Y.* Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2011. – v. 30(1). – p. 87.
31. *Gazzerro P., Proto M.C., Gangemi G., Malfitano A.M.* Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer // *Pharmacological Reviews.* – 2012. – v.64 (1). – p.: 102–146.
32. *Paškevičiūtė M., Petrikaitė V.* Differences of statin activity in 2D and 3D pancreatic cancer cell cultures // *Drug. Des. Devel Ther.* – 2017. – v.11. – p.: 3273–3280.
33. *Wong W. W.-L., Clendenen J. W., Martirosyan A.* Determinants of sensitivity to lovastatin-induced apoptosis in multiple myeloma // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – v. 6(6). – p.: 1886–97.
34. *Lacroix O., Couttenier A., Vaes E.* Statin use after diagnosis is associated with an increased survival in esophageal cancer patients: a Belgian population-based study // *Cancer Causes & Control.* – 2019. – v. 30. – p. 385–393.
35. *Langballe R., Cronin-Fenton D., Deblendorff C.* Statin use and risk of contralateral breast cancer: a nationwide cohort study // *British Journal of Cancer.* – 2018. – v. 119. – p. 1297–1305.
36. *D.-K. Xia, Z.-G. Hu, Y.-F. Tian.* Statin use and prognosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // *Drug Des. Devel Ther.* 2019; 13: 405–422.
37. *Couttenier A., Lacroix O., Vaes E.* Statin use is associated with improved survival in ovarian cancer: A retrospective population-based study // *PLoS One.* – 2017. – v. 12 (12).
38. *Zhang Y, L. Mingming, Sun C.* Statin Use and Risk of Pancreatic Cancer. An Updated Meta-analysis of 26 Studies // *Pancreas.* – 2019. – v. 48. – p. 142–150.
39. *Sperling C. D., Verdoodt F., Hansen M. K.* Statin use and mortality among endometrial cancer patients: a Danish nationwide cohort study // *Int. J. Cancer.* – 2018. – v. 143(11) – p. 2668–2676.
40. *Cardwell C. R., Hicks B. M., Hughes C.* Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – v. 32(28). – p. 3177–83.
41. *Kawata S., Yamasaki E., Nagase T., Inui Y.* Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial // *British Journal of Cancer.* – 2001. – v. 84. – p. 886–891.
42. *Thrift A. P., Natarajan Y., Liu Y.* Statin use after diagnosis of hepatocellular carcinoma and patient survival: findings from a retrospective cohort study // *Clin. Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – v. 17(10). – p. 2117–2125.
43. *Jian-Yu E., Lu S.-E., Lin Y.* Differential and joint effects of metformin and statins on overall survival of elderly patients with pancreatic adenocarcinoma: a large population-based study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2017. – v. 26(8). – p. 1225–1232.
44. *Zhang Y, Liang M., Sun C.* Statin Use and Risk of Pancreatic Cancer. An Updated Meta-analysis of 26 Studies // *Pancreas.* – 2019. – v. 48. – p. 142–150.
45. *Borgquist S., Broberg P., Tojjar J.* Statin use and breast cancer survival – a Swedish nationwide study // *BMC Cancer.* – 2019. – v. 19. – n.: 54.
46. *Matsumura S., Ishikawa T., Yoshida J.* Proton Pump Inhibitors Enhance the Antitumor Effect of Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *Cancers (Basel)* – 2022. – v. 14(10). – p. 2395.
47. *Wang B.-Y., Zhang J., Wang J.-L.* Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer // *J. of Experimental & Clinical Cancer Research.* – 2015. – v. 85.
48. *Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T.* Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // *Science.* – 2017. – v. 357 (6356). – p.1156–1160.
49. *Imai H., Saijo K., Komine K.* Antibiotic therapy augments the efficacy of gemcitabine-containing regimens for advanced cancer: A retrospective study // *Cancer Management and Research.* – 2019. – v.11. – p. 7953–7965.
50. *Imai H., Saijo K., Komine K.* Antibiotics Improve the Treatment Efficacy of Oxaliplatin-Based but Not Irinotecan-Based Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients // *J. Oncol.* – 2020. – v. 17. – p. 1326.
51. *Zhang X, Yu L., Shi J.* Antibiotics modulate neoadjuvant therapy efficiency in patients with breast cancer: a pilot analysis // *Scientific Reports.* – 2021. – v. 11. – n.: 14024.
52. *Aljofan M., Ding H.* High glucose increases expression of cyclooxygenase-2, increases oxidative stress and decreases the generation of nitric oxide in mouse microvessel endothelial cells // *J. Cell Physiol.* – 2010. – v. 222(3). – p.: 669–75.
53. *Wexler D. J.* Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus // – [Electronic source]. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-hyperglycemia-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. Accessed at: Aug, 2022.
54. *Evans J. M. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ.* – 2005. – v. 330 (7503). – p.: 1304–1305.

55. *Chen K., Qian W., Jiang Z.* Metformin suppresses cancer initiation and progression in genetic mouse models of pancreatic cancer // *Molecular Cancer*. -2017. – v. 16, n.: 131.

56. *Tseng C.H.* Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus // *Aging (Albany NY)*. – 2016. – v. 8. – p. 1636–1649.

57. *Wan G., Yu X., Chen P., Wang X., Pan D.* Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes // *Oncotarget*. – 2016. – v.7. – p. 35437-35445.

## References

1. *Corsello S. M., Nagari R. T., Golub T. R.* Discovering the anticancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling. *Nature Cancer*. 2020. v. 1.: 235–248. doi: 10.1038/s43018-019-0018-6.

2. *Ellegaard A.-M., Deblendorff C., Vind A. C.* Repurposing Cationic Amphiphilic Antihistamines for Cancer Treatment. *EBioMedicine*. 2016 Jul; 9: 130–139. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.013.

3. *Kuzu O. F., Toprak M., Noory M. A.* Effect of lysosomotropic molecules on cellular homeostasis. *Pharmacol. Res.* 2017 Mar; 117:177-184. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.021.

4. *Caron G., Delneste Y., Roelandts E.* Histamine Polarizes Human Dendritic Cells into Th2 Cell-Promoting Effector Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2001 October 1, – 2001, 167 (7) 3682-3686. doi: 10.4049/jimmunol.167.7.3682.

5. *Devillier P., Roche N., Faisy C.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Desloratadine, Fexofenadine and Levocetirizine. *Cl. Pharmacokinetics*. 2008. v. 47:217–230. doi: 10.2165/00003088-200847040-00001.

6. *Levi-Schaffer F., Eliashar R.* Mast Cell Stabilizing Properties of Antihistamines. *J. Invest. Dermatol.* 2009 November 01;129(11):2549-2551. DOI: 10.1038/jid.2009.256.

7. *Weller K., Maurer M.* Desloratadine Inhibits Human Skin Mast Cell Activation and Histamine Release. *J. Invest. Dermatol.* 2009 november 01;129(11):2723-2726. DOI: 10.1038/jid.2009.134.

8. *Martin R. K., Saleem S. J., Folgosa L.* Mast cell histamine promotes the immunoregulatory activity of myeloid-derived suppressor cells. *J. Leukoc Biol.* – 2014 Jul; 96 (1): 151–159. doi: 10.1189/jlb.5A1213-644R.

9. *Tosolini M., Kirilovsky A., Mlecnik B.* Clinical Impact of Different Classes of Infiltrating T Cytotoxic and Helper Cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 2011. 71 (4): 1263–1271. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907.

10. *Olsson H. L., Einefors R., Broberg P.* Second generation antihistamines after breast cancer diagnosis to improve prognosis both in patients with ER+ and ER- breast cancer. *J. Cl. Oncology*. 2015. v.33(15). doi: 10.1016/j.tranon.2021.101029.

11. *Fritz I., Wagner P., Bottai M.* Desloratadine and loratadine use associated with improved melanoma survival. *Allergy*. 2020 Aug; 75(8): 2096 – 2099. doi: 10.1111/all.14273.

12. *Pantziarka P., Sukhatme V., Crispino S.* Repurposing drugs in oncology (ReDO)—selective PDE5 inhibitors as anti-cancer agents. *Ecancermedicalscience*. 2018; 12: 824. doi: 10.3332/ecancer.2018.824.

13. *Wesolowski R., Markowitz J., Carson W. E.* Myeloid derived suppressor cells – a new therapeutic target in the treatment of cancer. *J. for ImmunoTherapy of Cancer*. 2013; 1:10. doi: 10.1186/2051-1426-1-10.

14. *Liu Q., Liao Q., Zhao Y.* Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) facilitate distant metastasis of malignancies by shielding circulating tumor cells (CTC) from immune surveillance. *Medical Hypotheses*. 2016 Feb., v.87:34-39. doi: 10.1016/j.mehy.2015.12.007.

15. *Safarzadeh E., Orangi M., Mohammadi H.* Myeloid-derived suppressor cells: Important contributors to tumor progression and metastasis. *J. Cell Physiol.* – 2018 apr.; 233(4): 3024 – 3036. doi: 10.1002/jcp.26075.

16. *Tai L.-H., Alkayyal A. A., Leslie A. L.* Phosphodiesterase-5 inhibition reduces postoperative metastatic disease by targeting surgery-induced myeloid derived suppressor cell-dependent inhibition of Natural Killer cell cytotoxicity. *Oncoimmunology*. 2018 Mar. 1; 7(6).

17. *Lin S., Wang J., Wang L.* Phosphodiesterase-5 inhibition suppresses colonic inflammation-induced tumorigenesis via blocking the recruitment of MDSC. *Am. J. Cancer Res.* 2017; 7(1): 41–52. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1431082

18. *Huang W., Sundquist J., Sundquist K.* Phosphodiesterase-5 inhibitors use and risk for mortality and metastases among male patients with colorectal cancer. *Nature Communications*. 2020. v.11: 3191 DOI: 10.1038/s41467-020-17028-4.

19. *Keats T., Rosengren R. J., Ashton J. C.* The Rationale for Repurposing Sildenafil for Lung Cancer Treatment. *Anticancer Agents Med Chem*. 2018; 18(3): 367 – 374. doi: 10.2174/1871520617666171103100959.

20. *Greish K., Fateel M., Abdelghany S.* Sildenafil citrate improves the delivery and anticancer activity of doxorubicin formulations in a mouse model of breast cancer. *J. Drug Target*. 2018 Aug; 26 (7): 610 – 615. DOI: 10.1080/1061186X.2017.1405427.

21. *Califano J. A., Khan Z., Noonan K. A.* Tadalafil Augments Tumor Specific Immunity in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2015, 21 (1): 30–38. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1716.

22. *Weed D. T., Vella J. L., Reis I. M.* Tadalafil Reduces Myeloid-Derived Suppressor Cells and Regulatory T Cells and Promotes Tumor Immunity in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2015. 21 (1): 39–48. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1711.

23. *Pantziarka P., Sukhatme V., Crispino S.* Repurposing drugs in oncology (ReDO)—selective PDE5 inhibitors as anti-cancer agents. *Ecancermedicalscience*. 2018; 12: 824. DOI: 10.3332/ecancer.2018.824.

24. Phadke S., Clamon G. Beta blockade as adjunctive breast cancer therapy: A review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019 Jun; 138: 173 – 177. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.006.
25. Guimarães S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001 Jun; 53 (2): 319 – 56. PMID: 11356987.
26. Peixoto R., Pereira M. de L., Oliveira M. Beta-Blockers and Cancer: Where Are We? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Jun; 13(6): 105. doi: 10.3390/ph13060105.
27. Kim H. Y., Jung Y. J., Lee S. H. Is Beta-Blocker Use Beneficial in Breast Cancer? A Meta-Analysis. *Oncology*. 2017; 92(5): 264 – 268. DOI: 10.1159/000455143.
28. Melhem-Bertrandt A., Chavez-MacGregor M., Lei X. Beta-Blocker Use Is Associated With Improved Relapse-Free Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011 Jul. 1; 29(19): 2645–2652. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4441.
29. Giorgi V. D., Grazzini M., Benemei S., Marchionni N. Propranolol for Off-label Treatment of Patients With Melanoma. Results From a Cohort Study. *JAMA Oncol.* 2018 Feb; 4(2): e172908. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2908.
30. Wong R. S.Y. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2011; 30(1): 87. doi: 10.1186/1756-9966-30-87.
31. Gazzerо P., Proto M. C., Gangemi G., Malfitano A. M. Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer. *Pharmacological Reviews*. 2012 Jan., 64 (1) 102-146 doi: 10.1124/pr.111.004994.
32. Paškevičiūtė M., Petrikaitė V. Differences of statin activity in 2D and 3D pancreatic cancer cell cultures. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 3273–3280. doi: 10.2147/DDDT.S149411.
33. Wong W. W.-L., Clendenning J. W., Martirosyan A. Determinants of sensitivity to lovastatin-induced apoptosis in multiple myeloma. *Mol. Cancer Ther.* 2007 Jun.; 6(6): 1886 – 97. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0745.
34. Lacroix O., Couttenier A., Vaes E. Statin use after diagnosis is associated with an increased survival in esophageal cancer patients: a Belgian population-based study. *Cancer Causes & Control*. 2019.v.30: 385–393. doi: 10.1007/s10552-019-01149-3.
35. Langballe R., Cronin-Fenton D., Deblendorff C. Statin use and risk of contralateral breast cancer: a nationwide cohort study. *British Journal of Cancer*. 2018. v. 119:1297–1305. doi: 10.1038/s41416-018-0252-1.
36. Xia D.-K., Hu Z.-G., Tian Y.-F. Statin use and prognosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019; 13: 405–422. doi: 10.2147/DDDT.S187690.
37. Couttenier A., Lacroix O., Vaes E. Statin use is associated with improved survival in ovarian cancer: A retrospective population-based study. *PLoS One*. 2017; 12 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0189233.
38. Zhang Y. L. Mingming, Sun C. Statin Use and Risk of Pancreatic Cancer. An Updated Meta-analysis of 26 Studies. *Pancreas*. 2019 February. v.48 (2):142-150. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001226.
39. Sperling C. D., Verdoodt F., Hansen M. K. Statin use and mortality among endometrial cancer patients: a Danish nationwide cohort study. *Int. J. Cancer*. 2018 Dec. 1;143(11): 2668 – 2676. doi: 10.1002/ijc.31625.
40. Cardwell C. R., Hicks B. M., Hughes C. Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2014, Oct. 1;32(28): 3177 – 83. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.4569.
41. Kawata S., Yamasaki E., Nagase T., Inui Y. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *British Journal of Cancer*. 2001. v.84: 886–891. doi: 10.1054/bjoc.2000.1716.
42. Thrift A. P., Natarajan Y., Liu Y. Statin use after diagnosis of hepatocellular carcinoma and patient survival: findings from a retrospective cohort study. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep; 17(10): 2117–2125. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.046
43. Jian-Yu E., Lu S.-E., Lin Y. Differential and joint effects of metformin and statins on overall survival of elderly patients with pancreatic adenocarcinoma: a large population-based study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017 Aug; 26(8): 1225–1232. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0227.
44. Zhang Y., Liang M., Sun C. Statin Use and Risk of Pancreatic Cancer. An Updated Meta-analysis of 26 Studies. *Pancreas*. 2019 February. v. 48 (2):142-150. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001226.
45. Borgquist S., Broberg P., Tojjar J. Statin use and breast cancer survival – a Swedish nationwide study. *BMC Cancer*. 2019. v. 19; 54. doi: 10.1186/s12885-018-5263-z.
46. Matsumura S., Isbikawa T., Yoshida J. Proton Pump Inhibitors Enhance the Antitumor Effect of Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 May 12; 14(10): 2395. DOI: 10.3390/cancers14102395
47. Wang B.-Y., Zhang J., Wang J.-L. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer. *J. of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2015. volume, n.: 85 DOI: 10.1186/s13046-015-0194-x.
48. Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017; Sep 15; 357(6356): 1156–1160. doi: 10.1126/science.aah5043.
49. Imai H., Saijo K., Komine K. Antibiotic therapy augments the efficacy of gemcitabine-containing regimens for advanced cancer: A retrospective study. *Cancer Management and Research*. 2019 Aug.; vol.11:7953-7965 doi: 10.2147/CMAR.S215697.
50. Imai H., Saijo K., Komine K. Antibiotics Improve the Treatment Efficacy of Oxaliplatin-Based but Not Irinotecan-Based Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients. *J. Oncol.* 2020 Jun; 1701326. doi: 10.1155/2020/1701326.
51. Zhang X., Yu L., Shi J. Antibiotics modulate neoadjuvant therapy efficiency in patients with breast cancer: a pilot analysis. *Scientific Reports*. 2021. volume 11, n.: 14024. doi: 10.1038/s41598-021-93428-w.

52. *Aljofan M., Ding H.* High glucose increases expression of cyclooxygenase-2, increases oxidative stress and decreases the generation of nitric oxide in mouse microvessel endothelial cells. *J. Cell Physiol.* 2010 Mar; 222(3): 669-75. doi: 10.1002/jcp.21986.

53. *Wexler D. J.* Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus // – [Electronic source]. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-hyperglycemia-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. Accessed at: Aug, 2022.

54. *Evans J. M. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 2005 Jun 4; 330(7503): 1304–1305. doi: 10.1136/bmj.38415.708634.F7.

55. *Chen K., Qian W., Jiang Z.* Metformin suppresses cancer initiation and progression in genetic mouse models of pancreatic cancer. *Molecular Cancer.* 2017. vol. 16: 131 doi: 10.1186/s12943-017-0701-0.

56. *Tseng C.H.* Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging (Albany NY).* 2016. 8:1636-1649. doi: 10.18632/aging.101019.

57. *Wan G., Yu X., Chen P., Wang X., Pan D.* Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes. *Oncotarget.* 2016. 7:35437-35445. doi: 10.18632/oncotarget.8881.