

УДК 615.015:616.831.-006.6576.3/4

Лисяний Н.И.¹, Суленко Л.А.¹, Лисяний А.Н.², Ключникова А.И.¹¹ Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, г. Киев, Украина² Отделение субтенториальной нейроонкологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, г. Киев, Украина

Влияние метформина на пролиферацию клеток опухолей головного мозга в культуре клеток *in vitro*

Вступление. В настоящее время исследователи уделяют большое внимание изучению противоопухолевого действия антидиабетического препарата метформин на различные опухоли человека, в том числе опухоли мозга.

Целью работы было изучение влияния метформина на глиальные опухоли в культуре клеток *in vitro*.

Материалы и методы. Антипролиферативное и цитотоксическое действие метформина на различные опухоли головного мозга изучено в культуре клеток *in vitro* в течение 24 ч при температуре 37°C с помощью 0,1% раствора трипанового синего. Исследованы 26 опухолей головного мозга различного происхождения.

Результаты. Противодиабетический препарат метформин оказывал антипролиферативное и цитотоксическое действие на клетки различных опухолей головного мозга в суспензионной культуре клеток *in vitro*. Противоопухолевый эффект зависел от дозы препарата, большие дозы — 100 мкг/мл более эффективны, чем малые — 1 мкг/мл. Злокачественные глиомы головного мозга (глиобластомы) более чувствительны к действию метформина, чем астроцитомы I–II степени анаплазии.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать использование метформина у нейроонкологических больных на этапах комбинированного лечения.

Ключевые слова: метформин, опухоли мозга, глиобластомы, культура клеток *in vitro*, эксперимент.

В исследованиях, проведенных 40 лет назад, показано, что препараты группы бигуанидов, помимо антидиабетического действия, оказывают геропротекторное действие, способствуют увеличению продолжительности жизни животных на 10–30%, в зависимости от применяемых доз препаратов и длительности курса лечения [1–4]. При этом установлено побочное положительное влияние в виде торможения роста спонтанных или индуцированных опухолей у животных, которым вводили эти препараты [5–8]. Так, при длительном применении метформина у самок мышей линии СЗН/SH отмечали торможение роста спонтанных аденокарцином в 4 раза [6], угнетение развития спонтанных опухолей у крыс — в 1,6 раза [7, 8]. Ежедневное применение метформина угнетало возникновение опухолей после введения канцерогенов у мышей и крыс, в том числе опухолей грудной железы у крыс при введении бензантрацена или нитрозометилмочевины [9–11]. Метформин ингибировал рост аденокарциномы кишечника у крыс после введения им диметилгидразина, а также нормализовал уровень глюкозы, инсулина, триглицеридов, повышал иммунный статус, сниженный при действии канцерогена [10–12]. Результаты экспериментальных исследований на животных нашли подтверждение у человека. Так, у пациентов с сахарным диабетом II типа при применении метформина отмечено достоверное уменьшение частоты возникновения онкологических заболеваний по сравнению с таковой при назначении инсулина или других противодиабетических препаратов [13, 14]. Хотя есть и другие данные, в частности, отсутствие влияния метформина на частоту образования рака предстательной железы у больных диабетом [15].

В культуре клеток метформин подавлял пролиферацию опухолевых клеток рака легкого, грудной

железы, предстательной железы, кишечника, глиомы мозга [10, 16–18]. Он останавливал клеточный цикл деления клеток глиомы в стадии G0/G1, а также обуславливал массивный апоптоз этих клеток, в зависимости от клеточной линии глиом [19]. В последних исследованиях показано, что метформин влияет на опухолевые стволовые клетки, ингибирует их индукторный и пролиферативный потенциал [20, 21], подавляет индукцию их из мезенхимальных стволовых клеток [21, 22], подавляет рост опухолей предстательной железы, легкого, грудной железы у мышей и трансгенных животных [10, 18–20].

Механизм действия метформина на опухолевые клетки пока не изучен, выделяют два возможных механизма — прямой, инсулиннезависимый и непрямой инсулинзависимый [10, 23–25]. Прямое действие предполагает, что метформин, проникая в клетку, активирует АМФ зависимую протеинкиназу (АМФ-ФПК) которая, в свою очередь, блокирует активность рапамицинзависимого сигнального пути (m TOR), ответственного за пролиферацию клеток многих видов опухолей [10, 24]. Непрямой механизм действия метформина связан со снижением в крови уровня инсулина, который является важным компонентом пролиферации опухолевых клеток, поскольку они содержат на своей поверхности инсулинсвязывающий рецептор. Инсулин, связываясь с этим рецептором, запускает механизмы активации и пролиферации опухолевых клеток [26–29].

Применение метформина у пациентов при онкологических заболеваниях после операции не дало однозначного ответа относительно его эффективности [29]. Имеются единичные работы о применении метформина в сочетании с химиотерапией при некоторых видах опухолей, в которых отмечена необходимость изучения чувствительности опухолевых

клеток, в том числе глиом, к метформину в культуре клеток *in vitro* [19, 29] Задачей нашего исследования явилось изучение влияния метформина на суспензионную культуру клеток различных опухолей мозга при кратковременной (48 и 96 ч) инкубации.

Материалы и методы исследования. Исследованы первичные опухоли головного мозга различного гистогенеза, которые удаляли во время нейрохирургических операций и направляли для экспресс-гистологического исследования. Всего исследованы 26 первичных опухолей, в том числе 15 — глиального ряда, 5 — метастазов в головном мозге, 4 — плексуспапилломы, 2 — менингиомы. Первичную суспензионную культуру ткани опухоли готовили в соответствии с описанным ранее методом [29]. Ножницами измельчали кусочки ткани опухоли, взятой во время операции, в питательной среде с последующей фильтрацией через капроновый фильтр и двукратным отмыванием путем центрифугирования в среде 199. Подсчитывали количество живых клеток во взвеси и определяли их жизнеспособность общепринятыми методами с использованием 3% уксусной кислоты и 0,1% раствора трипанового синего. Полученную взвесь опухолевых клеток вносили в дозе 5–8 млн. клеток в объеме 100 мкл в 1 мл питательной среды 199, содержащей 20% телячьей эмбриональной сыворотки и антибиотики.

Метформин растворяли в среде 199 в дозе 2 мг в 1 мл среды. Стерилизовали через шприцевой миллипоровый фильтр 0,22 мкм, готовили рабочие разведения для культивирования с опухолевыми клетками. В работе использовали 3 дозы метформина 10, 100, 1000 мкг, которые в объеме 0,1 мл вносили в 1 мл суспензионной культуры клеток опухолей, чтобы конечная концентрация препарата составляла 1, 10 и 100 мкг/мл.

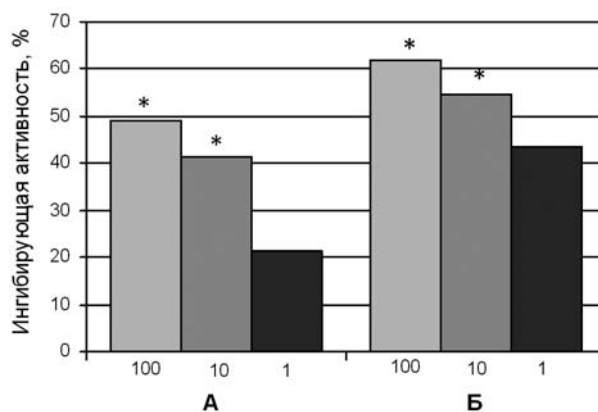
Культуру опухолевых клеток инкубировали в герметично закрытых стерильных центрифужных пробирках в течение 48 или 96 ч. По окончании инкубации пробирки встряхивали, подсчитывали общее количество клеток и содержание жизнеспособных клеток. Ингибирующую антипролиферативную активность (ИА) метформина определяли по формуле: $ИА = (K - O / K) \times 100$, где K — количество клеток в контрольной пробе, без метформина; O — количество клеток в пробе с препаратом. Апоптоз-цитотоксическую активность клеток рассчитывали по количеству погибших в культуре клеток [19] и определяли апоптотический индекс: $АИ = (K - O / K) \times 100$, где K — количество живых клеток в контроле; O — количество живых клеток в опытной пробе.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica для персонального компьютера.

Результаты и их обсуждение. В проведенных исследованиях установлено, что метформин в культуре опухолевых клеток оказывал тормозящее влияние на пролиферацию различных видов опухолей. Так, в дозе 100 мкг/мл индекс ингибиции составлял около 50%, тогда как препарат в малой дозе (1 мкг/мл) незначительно подавлял пролиферацию клеток в культуре — всего на 20–25% (см. рисунок). Следовательно, метформин, помимо гипогликемического действия, проявлял антипролиферативное влияние на клетки опухолей мозга, в зависимости от дозы препарата, в

культуре клеток. На ингибиторную активность метформина оказывала влияние и длительность инкубации. Так, при инкубации в течение 48 ч препарат в дозах 100 и 1 мкг/мл подавлял пролиферацию соответственно на 40 и 26%, в течение 96 ч — отмечено торможение пролиферации на 89 и 28%. То есть, при введении препарата в большой дозе с увеличением продолжительности инкубации отмечают более интенсивное подавление пролиферации, в то время как при введении его в малой дозе антипролиферативное действие не увеличивалось, несмотря на двукратное увеличение длительности инкубации клеток опухоли с метформинном. Неспособность метформина в малых дозах увеличивать противоопухолевый потенциал при увеличении продолжительности культивирования свидетельствует, с одной стороны, о дозозависимости противоопухолевой активности, с другой стороны, позволяет предполагать различную чувствительность отдельных опухолевых клеток к действию метформина: действие препарата в малых дозах блокирует пролиферативный потенциал высокочувствительных клеток, и при длительной инкубации не происходит дальнейшее подавление пролиферации опухолевых клеток. Наличие относительно резистентной популяции опухолевых клеток требует введения более высоких доз метформина, ингибиторный эффект которого увеличивается по мере увеличения продолжительности инкубации и достигает 90%, то есть, эффект торможения пролиферации зависит как от дозы, так и длительности воздействия препарата. Хотя возможны и другие объяснения влияния разных доз препарата на пролиферацию опухолевых клеток, в частности, действие градиента концентрации метформина на клеточные мембраны: чем выше доза, тем больше препарата проникает в клетку и тем более выражен эффект ингибиции пролиферации. Препарат в средних дозах (10 мкг/мл) оказывал несколько менее выраженное тормозящее влияние на рост опухолевых клеток в суспензионной культуре.

При изучении влияния метформина на клетки опухолей различной гистоструктуры установлено, что астроцитомы II–III степени анаплазии менее



Влияние различных доз метформина на пролиферативную активность опухолевых клеток. А — индекс ингибиции пролиферации клеток опухолей; Б — индекс апоптоз-цитотоксической активности препарата.

* — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольных пробах без препарата ($P < 0,05$).

всего чувствительны к действию препарата, индекс ингибции пролиферации не превышал 36% при действии большой дозы — 100 мкг/мл (**с.м. таблицу**). Препарат в малой дозе также ингибировал пролиферацию клеток, но слабее (в пределах 25–30% от контроля). Глиобластомы несколько более чувствительны к действию метформина в больших дозах, индекс ингибции составлял 46%, в то же время в средней и малой дозе препарат незначительно подавлял пролиферацию опухолевых клеток глиобластом (индекс подавления пролиферации 24–26%). Наиболее чувствительны к действию метформина метастатические опухоли головного мозга, препарат в больших и средних дозах подавлял пролиферацию соответственно на 70 и 50%, что согласуется с данными литературы о высокой антипролиферативной активности метформина при разных опухолях организма. На небольшую группу опухолей внеозговой локализации (плексуспапилломы, менингиомы) метформин оказывал примерно такое же действие, как и на астроцитомы. Следовательно, опухоли мозга различных гистологических типов довольно чувствительны к препарату, что обосновывает возможность его длительного клинического применения на этапах комбинированного лечения. Ни в одном наблюдении не отмечена стимуляция опухолевого роста и пролиферация клеток под влиянием препарата в разных дозах. В то же время, при применении как больших, так и малых доз препарата выявляли индивидуальную чувствительность клеток опухолей к метформину и различную интенсивность ингибиторного влияния (от 5–8 до 60–80%) на клетки опухолей одного гистологического типа, что свидетельствует о необходимости определять индивидуальную чувствительность клеток опухоли к препарату, прежде чем рекомендовать его для клинического применения.

Метформин обладает не только антипролиферативным действием, но и способностью вызывать апоптотическую гибель клеток *in vitro* [21]. В проведенных исследованиях установлено, что, как в больших, так и в малых дозах метформин способен вызывать гибель клеток опухолей мозга в суспензионной культуре. Индекс апоптотической активности метформина составлял от 62% — при использовании 100 мкг/мл до 43% — 1 мкг/мл препарата в культуре опухолевых клеток.

Метформин в средней дозе также вызывал гибель 54% опухолевых клеток. Сопоставляя показатели антипролиферативной и апоптотической активности метформина, следует отметить различия действия препарата: в малой дозе он не вызывает существенного торможения пролиферации клеток, которое составляло в среднем до 28%, тогда

как апоптотическая активность достаточно высока — 43%. Большие дозы препарата оказывали близкое по величине как антипролиферативное, так и апоптотическое действие на опухолевые клетки. Эти особенности действия метформина имеют важное значение и позволяют путем изменения доз препарата обеспечивать как антипролиферативный, так и цитотоксический биологический эффект. Преобладание апоптотического действия по сравнению с антипролиферативным позволяет рассчитывать, что даже в небольших дозах препарат может достигать опухолевого очага и запускать процессы апоптоза в опухолевых клетках.

Таким образом, на основании анализа результатов проведенных исследований можно сделать заключение о возможности применения метформина в нейроонкологической клинике как самостоятельно, так и в сочетании с другими видами лечения. Противоопухолевое действие метформина проявлялось в отношении различных видов опухолей, в том числе рака легкого, грудной и предстательной желез, глиом мозга [17–20]. Проведенные исследования подтверждают данные литературы о влиянии метформина на опухолевые клетки, установлено различие действия препаратов в больших и малых дозах, а также индивидуальная чувствительность опухолей головного мозга к действию препарата, что свидетельствует о необходимости оценки индивидуальной чувствительности опухоли к действию препарата в культуре клеток перед его клиническим применением.

Выводы. 1. Противодиабетический препарат метформин оказывает дозозависимое антипролиферативное и апоптозіндуцирующее действие на клетки различных типов опухолей головного мозга в суспензионной культуре клеток *in vitro*.

2. Апоптозіндуцирующее действие метформина выше антипролиферативного, его наблюдали и при действии препарата в малых дозах (1 мкг/мл) препарата в суспензионной культуре опухолевых клеток.

3. Злокачественные опухоли мозга (глиобластомы) более чувствительны к действию больших доз метформина, чем астроцитомы, но мало чувствительны к действию малых доз. Наиболее чувствительны к действию метформина метастатические опухоли мозга.

4. Установлена индивидуальная чувствительность различных опухолей головного мозга к действию метформина, что свидетельствует о необходимости определения ее в каждой конкретной ситуации перед клиническим применением препарата на этапах комбинированного лечения новообразований.

Индекс торможения пролиферации клеток опухолей различного гистогенеза под влиянием метформина

Опухоль	Число больных	Индекс торможения пролиферации, % при применении метформина в дозе, мкг/мл (M±m)		
		100	10	1
Астроцитомы I–II степени анаплазии	7	36,5±8,04	42,86±7,6	26,96±5,19
Глиобластомы, анапластические астроцитомы	8	45,48±12,3	24,08±2,6*	26,2±7,8
Метастазы	5	63,91±7,2	54,08±3,6	21,95±6,8

Примечание. * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми при других видах опухолей (P<0,05).

Список литературы

1. Dilman V.M. Ageing, metabolic immunodepression and carcinogenesis / V.M. Dilman // *Mech. Ageing Dev.* — 1978. — V.12. — P.153–173.
2. Dilman V.M. Age-associated elevation of hypothalamic threshold to feedback control and its role in development, aging and disease / V.M. Dilman // *Lancet.* — 1971. — V.11. — P.1211–1219.
3. Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda / M. Pollak // *Cancer Prev. Res.* — 2010. — V.3. — P.1060–1065.
4. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo / V.N. Anisimov, P.A. Egorin, T.S. Piskunova [et al.] // *Cell Cycle.* — 2010. — V.9. — P.188–197.
5. Metformin and cancer. Doses, mechanisms and the dandelion and hermetic phenomena / B. Martin-Castillo, A. Vazquez-Martin, C. Oliveras-Ferreros [et al.] // *Cell Cycle.* — 2010—V. 9— P. 1057–1064.
6. Metformin and energy metabolism in breast cancer: from insulin physiology to tumour-initiating stem cells / A. Vazquez-Martin, C. Oliveras-Ferreros, S. Cufi [et al.] // *Curr. Mol. Med.* — 2010. — V.10. — P.674–691.
7. Dilman V.M. Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice / V.M. Dilman, V.N. Anisimov // *Gerontology.* — 1980. — V.26. — P.241–245.
8. Anisimov V.N. Effect of buformin and diphenylhydantoin on life span, estrus function and spontaneous tumor incidence in female rats / V.N. Anisimov // *Vopr. Onkol.* — 1980. — N6. — P.42–48.
9. On effect of phenformin on induction of mammary gland tumors in rats / V.M. Dilman, L.M. Berstein, M.A. Zabezhinski [et al.] // *Vopr. Onkol.* — 1974. — N10. — P.94–97.
10. Anisimov V.N. Inhibition of blastomogenic effect of 7,12-dimethylbenz (a)-anthracene in female rats by buformin, diphenylhydantoin, polypeptide pineal extract and L-DOPA / V.M. Anisimov, M.N. Ostroumova, V.M. Dilman // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 1980. — V.89. — P.723–725.
11. Vinnitski V.B. Effect of phenformin, L-DOPA and parachlorophenylalanine on the immunological reactivity and chemical carcinogenesis in BALB/c mice / V.B. Vinnitski, V.A. Iakimenko // *Vopr. Onkol.* — 1981. — V.27. — P.45–50.
12. Anisimov V.N. Effect of phenformin on the blastomogenic action of 1,2-dimethylhydrazine in rats / V.N. Anisimov, K.M. Pozhariski, V.M. Dilman // *Vopr. Onkol.* — 1980. — V.26. — P.54–58.
13. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States / S.H. Sayda, C.M. Loria, M.S. Eberhardt [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — V.157. — P.1092–1100.
14. Diabetes mellitus and breast cancer, a retrospective population-based cohort study / L.L. Lipscombe, P.L. Goodwin, B.M. Zinman [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — V.98. — P.349–356.
15. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin / T. Patel, G. Hruby, K. Badani [et al.] // *Urology.* — V.23. — P.1240–1244.
16. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells / R.J. Dowling, M. Zakikhani, I.G. Fantus [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — V.67. — P.10804–10812.
17. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells / M. Zakikhani, R. Dowling, I.G. Fantus [et al.] // *Cancer Res.* — 2006. — V.66. — P.10269–10273.
18. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth / M. Buzzai, B.G. Jones, R.K. Amaravadi [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — V.67. — P.6745–6752.
19. Dual antitumor action of metformin: cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis / A. Isakovic, L. Harhaji, D. Stevanovic [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2007. — V.64. — P.1290–1302.
20. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer / W.H. Gotlieb, J. Saumet, M.C. Beauchamp [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — V.110. — P.246–250.
21. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission / H. A. Hirsch, D. Iliopoulos, P. N. Tsichlis, [et al.] // *Cancer Res.* — 2009. — V. 69 — P. 7507–7511.
22. Metformin regulates breast cancer stem cell ontogeny by transcriptional regulation of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) status / A. Vazquez-Martin, C. Oliveras-Ferreros, S. Cufi [et al.] // *Cell. Cycle.* — 2010. — V.9. — P.3807–3814.
23. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells / B. Liu, Z. Fan, S.M. Edgerton [et al.] // *Cell. Cycle.* — 2009. — V.8. — P.2031–2040.
24. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment / R. Dowling, P.J. Goodwin, V.B. Stambolic [et al.] // *BMC Med.* — 2011. — V.9. — P.33–43.
25. Belfiore A. IGF and insulin receptor signaling in breast cancer / A. Belfiore, F. Frasca // *Mammary Gland Bio. Neoplasia.* — 2008. — V.13. — P.381–406.
26. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases / F. Frasca, C. Pandini, L. Sciacca [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2008. — V.114. — P.23–37.
27. Insulin receptor is an independent predictor of a favorable outcome in early stage breast cancer / A.M. Mulligan, F.P. O'Malley, M. Ennis [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2007. — V.106. — P.39–47.
28. Metformin plus temozolomide-based chemotherapy as adjuvant treatment for WHO grade III and IV malignant gliomas / O. Soritau, C. Tomuleasa, M. Aldea [et al.] // *J. BUON.* — 2011. — V.16. — P.282–289.
29. Дослідження протипухлинної дії деяких імуномодуляторів / М.І. Лісяний, Л.І. Примушко, О.М. Лісяний // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2006. — №1. — С.35–36.

Поступила в редакцію 06.03.12

Прийнята к публікації 11.04.12

Адрес для переписки:

Лісяний Николай Иванович
04050, Киев, ул. Платона Майбороды, 32
Институт нейрохирургии
и.м. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины,
отдел нейроиммунологии
e-mail: nitimn.neuro@gmail.com

Лісяний М.І.¹, Суленко Л.О.¹, Лісяний О.М.²,
Ключникова А.І.¹

¹ Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

² Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

Вплив метформіну на проліферацію клітин пухлин головного мозку у культурі клітин *in vitro*

Вступ. В теперішній час дослідники приділяють велику увагу вивченню протипухлинної дії антидіабетичного препарату метформін на різні пухлини людини, в тому числі, пухлини мозку.

Метою роботи було вивчення впливу метформіну на гліальні пухлини в культурі клітин *in vitro*.

Матеріали і методи. Антипроліферативну та цитотоксичну дію метформіну на різні пухлини головного мозку вивчали в культурі клітин *in vitro* протягом 24 год при температурі 37°C з використанням 0,1% розчину трипанового синього. Досліджені 26 пухлин головного мозку різного походження.

Результати. Протидіабетичний препарат метформін проявляв антипроліферативну та цитотоксичну дію на клітини різних пухлин головного мозку в суспензійній культурі клітин *in vitro*. Протипухлинний ефект залежав від дози препарату, великі дози — 100 мкг/мл — більш ефективні, ніж малі — 1 мкг/мл. Злоякісні гліоми головного мозку (гліобластоми) більш чутливі до дії метформіну, ніж астроцитоми I–II ступеня анаплазії.

Висновки. Отримані дані дозволяють рекомендувати використання метформіну у нейроонкологічних хворих на етапах комбінованого лікування.

Ключові слова: метформін, пухлини мозку, гліобластоми, культура клітин *in vitro*, експеримент.

Надійшла до редакції 06.03.12
Прийнята до публікації 11.04.12

Адреса для листування:
Лісяний Микола Іванович
04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32
Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України,
відділ нейроімунології
e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Lisaniy N.I.¹, Sulenko L.A.¹, Lisaniy A.N.²,
Klyuchnikova A.I.¹

¹ Neuroimmunology Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine, Kiev, Ukraine

² Infratentorial Neurooncology Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine, Kiev, Ukraine

The metformin influence on proliferation cells of brain tumor in cell culture *in vitro*

Introduction. Today scientists pay much attention to studies of antitumor effect of anti-diabetes medicine metformin on different human tumors, including brain tumor.

The aim of research was to study influence of metformin on glial tumors in cell culture *in vitro*.

Materials and methods. Antiproliferation and cytotoxic activity of metformin on different brain tumors was studied in cell culture *in vitro* during 24 h at 37°C with of 0.1% of trypan blue solution. 26 different brain tumors were studied.

Results. Antidiabetes medicine metformin had antiproliferation and cytotoxic activity on cells of different brain tumor in suspension cell culture *in vitro*. Antitumor effect depended on the medicine dose, large doses — 100 mcg/ml were more effective than small ones — 1 mcg/ml. Malignant brain gliomas (glioblastomas) were more sensitive to metformin's action than astrocytomas of I–II degrees of anaplasia.

Conclusion. The obtained data let us recommend metformin use in neurooncology on stages of combined treatment.

Key words: metformin, brain tumors, glioblastomas, cell culture *in vitro*, experiment.

Received March 06, 2012.

Accepted April 11, 2012

Address for correspondence:

Nikolay Lisaniy
04050, 32 Platon Mayboroda St, Kiev, Ukraine
Institute of Neurosurgery
named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine,
Neuroimmunology Department
e-mail: nimun.neuro@gmail.com