



Биохимические основы органопротективных свойств метформина

Теплова А. С., Титова В. В., Тенчурина А. И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Метформин признан «золотым стандартом» лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). Его гипогликемические свойства осуществляются за счет снижения инсулинорезистентности, способствуя утилизации глюкозы в клетках печени, мышцах и жировой ткани; подавления глюконеогенеза в печени. Благодаря обширному спектру биохимических мишеней его фармакологического действия вопрос об использовании метформина в качестве органопротективного препарата активно обсуждается научным сообществом. На текущий момент уже доказано благоприятное влияние метформина на течение нейропатии, заболеваний сердечно-сосудистой системы, состав и метаболическую активность кишечной микробиоты, течение метаболически ассоциированной жировой болезни печени, доказан нефропротективный эффект, продолжается изучение антионкогенных свойств метформина. Количество публикаций, посвященных исследованиям положительного влияния метформина на различные органы и системы, активно возрастает, регулярно публикуются данные о выявлении новых эффектов. Целью данного литературного обзора является разбор плеiotропных эффектов метформина на уровне биохимических взаимодействий для более детального понимания принципов их реализации.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение сахарного диабета, гипогликемические препараты, метформин, плеiotропные эффекты метформина, органопротекция, нейропротекция, кардиопротекция.

Для цитирования: Теплова А. С., Титова В. В., Тенчурина А. И. Биохимические основы органопротективных свойств метформина. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 1(5): 59–64. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-08



Biochemical bases of the organoprotective properties of metformin

Teplova A. S., Titova V. V., Tenchurina A. I.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Metformin is recognized as the "gold standard" for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). Its hypoglycemic properties are realized by reducing insulin resistance, contributing to the utilization of glucose in liver cells, muscles and adipose tissue; suppression of gluconeogenesis in the liver. Due to the wide range of biochemical targets of its pharmacological action, the scientific community actively discusses the use of metformin as an organoprotective drug. Now, the beneficial effect of metformin on the course of neuropathy, diseases of the cardiovascular system, normalization of the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota, the course of metabolically associated fatty liver disease has already been proven, the nephroprotective effect has also been proven, and the study of the anti-oncogenic properties of metformin continues. The number of publications devoted to research on the positive effects of metformin on various organs and systems is actively increasing, and data on the identification of new effects are regularly published. The purpose of this literature review is to analyze the pleiotropic effects of metformin at the level of biochemical interactions for a more detailed understanding of the principles of their implementation.

Keywords: diabetes mellitus, treatment of diabetes, hypoglycemic drugs, metformin, pleiotropic effects of metformin, organoprotection, neuroprotection, cardioprotection.

For citation: Teplova A. S., Titova V. V., Tenchurina A. I. Biochemical bases of the organoprotective properties of metformin. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 1(5): 59–64. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-08

Введение

Гуанидин, производным которого является метформин, был впервые получен в начале 20 века из растения *Galega officinalis* и в исследованиях на животных эффективно снижал уровень глюкозы крови, однако имел токсическое влияние, вследствие чего длительное время его применение было невозможным. Попытки нивелирования токсичности гуанидина и достижения стабилизации его молекулы привела к связыванию двух молекул гуанидина и созданию бигуанидов. Интерес

к бигуанидам возрос в конце 1950-х годов с выходом статьи французского врача J. Sterne о метформине как «пожирателе глюкозы». [1]. Ученые смогли определить их главное преимущество — способность снижать уровень глюкозы в крови, не приводя к гипогликемии. В связи с этим метформин крепко утвердился в качестве терапии первой линии для СД2 и в настоящее время включен в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Американская и Европейская диабетические ассоциации [2], Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [3] рекомендуют метформин как первый шаг в терапии СД 2 типа при отсутствии противопоказаний.

Примечательно, что терапевтический потенциал лечения метформином выходит далеко за пределы предписанного использования в качестве сахароснижающего средства [4]. Стремительно растет объем научной литературы, демонстрирующей эффективную роль метформина в лечении ряда заболеваний, включая онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, ХБП. Кроме того, существуют гипотезы о нейропротективном эффекте метформина.

Кардиопротективное действие

Большой интерес к фармакологическим свойствам метформина возник после получения результатов UKPDS. Оно показало, что прием метформина в группе пациентов с СД2 и избыточной массой тела привел к достоверному и существенному снижению смерти, связанной с СД на 42%, общей смертности на 36%, инфаркта миокарда на 39% по сравнению с контрольной группой, где в качестве лечения использовалась только традиционная диетотерапия [5]. К сегодняшнему дню существует множество научных исследований, подтверждающих благоприятное влияние метформина на функцию сердечно-сосудистой системы [6]. Наиболее очевидным кардиопротективным механизмом является сам гипогликемический эффект данного препарата как способ профилактики влияния проявлений глюкозотоксичности и развития макрососудистых осложнений. Однако особый интерес вызывают кардиопротективные эффекты метформина, а именно их реализация на молекулярном уровне.

Антиоксидантное действие

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС и ХСН, часто встречающихся в качестве коморбидного фона у пациентов с СД2 [7]. Метформин выполняет роль антиоксиданта посредством нескольких механизмов, включая:

- 1) прямое захватывание гидроксильных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на ткани;
- 2) усиление эндогенной антиоксидантной системы благодаря повышению активности антиоксидантных ферментов: глутатионредуктазы, каталазы и супероксиддисмутазы;
- 3) снижение продукции NADPH-оксидазы [8].

NADPH-оксидазы — это группа ферментов, основной функцией которых является продукция активных форм кислорода (АФК). При ишемии-реперфузии NADPH-оксидазы играют важную роль в определении степени поражения тканей, генерируя АФК в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [9]. Снижение продукции АФК позволяет «защитить» эн-

дотелий сосудов и клетки сердца от активации перекисного окисления липидов, повреждения клеточных мембран и деструктивных изменений ДНК, предотвращая ишемические изменения органов сердечно-сосудистой системы.

Влияние на липидный обмен

Кардиопротективный эффект метформина также реализуется за счет улучшения показателей липидного обмена сразу на нескольких уровнях. Во-первых, АМФ-активированная протеинкиназа (АМРК) снижает экспрессию и активность белка, связывающего стероидрегулирующие элементы (SREBP-1). SREBP-1 является важным фактором транскрипции, который участвует в патогенезе инсулинорезистентности, дислипидемии и СД2. Некоторые гены-мишени, индуцируемые SREBP-1 кодируют липогенные ферменты. К ним относится мультиферментный комплекс — синтаза жирных кислот, который осуществляет синтез пальмитиновой кислоты, завершая последний этап биосинтеза жирных кислот [10]. Соответственно, подавление активности SREBP-1 ассоциировано со снижением продукции жирных кислот и замедлением темпов прогрессирования дислипидемии.

Во-вторых, метформин оказывает ингибирующее влияние на выработку аполипопротеина В-48 (апоВ-48), который является основным структурным белком хиломикрон и обеспечивает транспорт липидов из кишечника в периферические ткани организма [11], а также снижает уровень холестерина ЛПНП за счет АМРК-зависимого подавления экспрессии десатураз жирных кислот [12].

В-третьих, препарат влияет на пищевое поведение, т.к. оказывает положительное действие на лептинорезистентность [13,14]. Лептин — это пептидный гормон, который преимущественно секретируется адипоцитами. Основной его функцией является снижение аппетита посредством воздействия на секретируемый гипоталамусом нейропептид Y, который является мощным стимулятором пищевой активности, вызывающим чувство голода. При ожирении секреция лептина увеличивается. Однако он не может в полной мере реализовать свою физиологическую функцию, так как при увеличении массы тела развивается лептинорезистентность. Дальнейшее увеличение его секреции не приводит к усилению эффектов гормона, а только усугубляет нарушения липидного обмена [15]. Соответственно, на фоне приема метформина происходит восстановление функций лептина, что сопровождается снижением количества принимаемой пищи, нормализацией веса и индекса жировой массы.

Воздействие на эндотелий сосудов

Дисфункция эндотелия играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так как эндотелий не только поддерживает целостность сосудистой стенки (за счет синтеза или ингибирования факторов пролиферации), но и регулирует сосудистый тонус, со-

стояние свертывающей системы крови и управляет реакциями местного воспаления. Оксид азота (NO) – это один из важнейших вазодилатирующих медиаторов, который стал одной из мишеней фармакологического действия метформина. Еще в 2012 году A. Cittadini и соавт. обнаружили значительное увеличение содержания эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в миокарде за счет стимуляции транскрипции гена eNOS у пациентов, принимающих метформин [16]. Хорошо известно, что АМФК повышает активность eNOS и биодоступность NO [17]. NO обладает кардиопротективными свойствами, т.к. снижает активность апоптоза, окислительных и воспалительных процессов, а также улучшает митохондриальные функции клетки. На основании этих исследований выдвинута гипотеза о том, что стимуляция АМФК eNOS может являться связующим звеном между метаболической адаптацией и функцией сердечно-сосудистой системы в стрессовых условиях, таких как ХСН [18].

Стоит упомянуть, что последующие рандомизированные исследования привели к разделению ученых в своих мнениях: в Польше состоялось первое исследование *in vivo* в организме человека, целью которого стала оценка влияния различных доз метформина на выработку NO у пациентов с предиабетом [19]. В период с октября 2017 года по декабрь 2018 года 36 человек были первоначально рандомизированы в две группы: группа пациентов с предиабетом и контрольная группа, состоящая из здоровых добровольцев. Различий между участниками с нарушениями углеводного обмена и здоровыми добровольцами в отношении исходных характеристик, за исключением уровня глюкозы натощак и жировой дистрофии печени, выявлено не было. 25 пациентов, не принимавшие метформин, из одного диабетического центра с недавно диагностированным предиабетом, без сердечно-сосудистых заболеваний, были рандомизированы для лечения различными дозами в группу А (14 человек) и В (11 человек). Группа А принимала метформин на протяжении 15 недель в фиксированной дозировке 500 мг 3 раза в день. Для группы В общий период лечения длился 15 недель, но с переменной дозой (с максимальной дозировкой 3000 мг в сутки). Исходя из анализа уровня L-цитруллина (продукта реакции синтеза оксида азота) в плазме крови данных пациентов, исследователи пришли к выводу, что метформин не увеличил выработку NO, независимо от дозы. Подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить необходимость большего числа исследований для формирования однозначного мнения о данном аспекте.

Нейропротективное действие

Влияние СД на функции головного мозга привлекало внимание ученых на протяжении последних 100 лет. Еще в начале XX в. исследователи отметили, что люди, страдающие сахарным диабетом, часто предъявляют жалобы на плохую память и внимание. В 1950 году было введено понятие «диабетическая эн-

цефалопатия», объединяющее группу осложнений СД, связанных с центральной нервной системой. Некоторые исследователи предпочитают использовать термин «ассоциированное с диабетом снижение когнитивных функций» [20, 21]. Безусловно, выявление данной ассоциации когнитивных функций с СД привела к интенсивному изучению гипогликемических препаратов на предмет их влияния на неврологические осложнения СД. В результате метформин на сегодняшний день имеет хорошо задокументированные плеiotропные эффекты в отношении здоровья ЦНС [22].

Во-первых, одним из ведущих механизмов является противовоспалительное действие диметилбигуанида, которое основано на активации АМФК. Последняя оказывает множественное влияние на действия медиаторов воспаления, ингибируя сигнальные пути Интерлейкина-1 (ИЛ-1), Интерлейкина-6 (ИЛ-6) и Фактора некроза опухоли-альфа (рисунки 1).

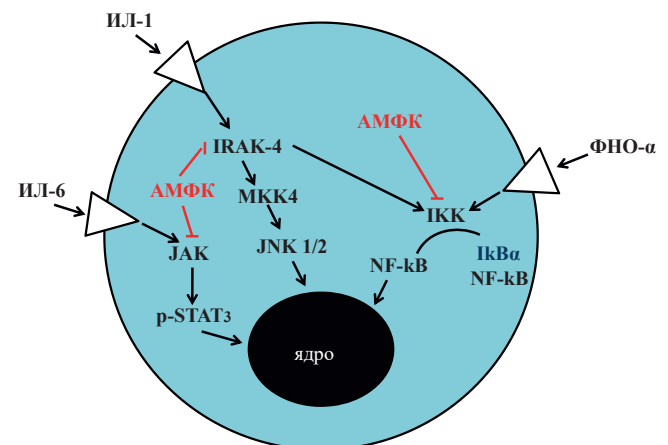


Рисунок 1. Механизмы влияния АМФК на медиаторы воспаления в клетке. ИЛ1 – интерлейкин 1; ИЛ6 – интерлейкин 6; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; АМФК – АМФ-активируемая протеинкиназа; JAK – янус-киназы; pSTAT3 – преобразователь и активатор человеческого сигнала транскрипции 3 МКК4 – митогенактивируемая киназа-4; JNK1/2 – фермент c-Jun N-концевой киназы; IKK – ингибитор iκb-киназы; NF-κB – Ядерный фактор каппа В

Стоит упомянуть, что фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), будучи центральным медиатором тканевого воспаления, участвует в патогенезе многих неврологических заболеваний. Данный цитокин имеет сигнальный путь, который опосредуется рецептором – p55. Активация p55 инициирует сигналы, ведущие к апоптозу нейронов. Резидентные макрофаги Центральной нервной системы (ЦНС), астроциты и микроглия, синтезируют ФНО-α, который в острый период ЦНС-ответа имеет провоспалительный эффект.

Еще одним эндогенным пирогеном является ИЛ-6. Его экспрессия в мозге незначительна, однако она многократно повышается при патологических состояниях, приводя к повышенной продукции и ИЛ-6, и других биоактивных молекул – ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-4, трансформирующего фактора роста, простагландинов и β-амилоида, образуя порочный круг иммунного ответа [23].

NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells, ядерный фактор каппа-В) является важнейшим регулятором транскрипции в клетке. Благодаря этому фактору микроглия быстро активируется при провоспалительной стимуляции и стрессовых ситуациях. Транскрипция различных генов (включая те, которые кодируют воспалительные цитокины, хемокины, молекулы адгезии, цитопротекторные белки), которая запускается активированным NF- κ B, может привести к гиперпродукции супероксида кислорода и TNF- α , что еще больше усугубляет течение патологического процесса в нервной ткани [24]. В то же время, метформин влияет не только на гуморальный, но и на клеточный иммунитет. Будучи ингибитором экспрессии молекул межклеточной адгезии и адгезии клеток сосудов, он снижает миграцию клеток лейкоцитарного ряда в нервную ткань [25].

Во-вторых, в 2018 году в Канадском журнале физиологии и фармакологии была опубликована статья, сообщающая о метформин-индуцированном снижении уровня каспазы-3 и β -катенина на фоне эпилептического поражения мозга [25]. В дальнейшем это было подтверждено исследованием института нанотехнологий и медицинских наук имени Mochtar Riady [26]. Каспаза-3 играет огромную роль в механизме гибели нейронов при эпилепсии, т.к. именно она ответственна за активацию нейтральной эндонуклеазы CAD (Caspase-activated DNase), которая производит разрывы ДНК в межнуклеосомных участках [27]. Отсюда следует, что метформин обладает антиапоптотическим действием.

В журнале Brain Reserch в 2024 году было опубликовано исследование, целью которого стало изучение роли метформина в лечении рассеянного склероза (РС). Выяснилось, что метформин модулирует реакцию микроглии, которая активируясь и принимая амёбовидную форму при РС, экспрессирует провоспалительные цитокины и индуцирует фагоцитоз миелина. А также способствует снижению интенсивности демиелинизации нейронов в пораженном спинном мозге [22].

Кроме того, существует ряд исследований [28,29], которые рассматривают метформин в качестве препарата для борьбы с болезнью Альцгеймера (БА). Объясняется это тем, что одной из наиболее актуальных теорий развития БА является «амилоидная гипотеза», согласно которой главной причиной запуска каскада нейродегенеративного процесса является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида. Ключевым звеном в этом каскаде является образование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме мозга. Метформин, в свою очередь, способен значительно уменьшать количество бета-амилоидных бляшек в билатеральной коре и контралатеральном гиппокампе за счет активации микроглии в головном мозге. Кроме того, при БА наблюдается дисфункция аутофагии, маркером которой является белок p62. Соответственно, накопление аутофагического субстрата p62 указывает

на дисфункцию аутофагической деградации. Установлено, что метформин может значительно снижать накопление p62 в микроглии, что, теоретически, свидетельствует о снижении нарушения микроглиальной аутофагии [30]. Все вышеперечисленное позволяет уверенно говорить о том, что метформин обладает нейропротективной активностью.

Онкопротективное действие

Статистические данные позволяют говорить о том, что люди с СД имеют значительно более высокий риск развития некоторых форм рака [31,32]. Р. J. Hardefeldt и соавт. пришли к выводу, что у женщин с СД2 значительно чаще развивается рак молочной железы [33]. В довершение, X. H. Zhou и соавт. доказали связь между нарушением углеводного обмена и исходом онкологических заболеваний: с увеличением концентрации глюкозы линейно возрастала смертность от злокачественных опухолей всех исследованных локализаций — рака желудка, прямой кишки, поджелудочной железы, печени [34].

Все вышеперечисленное стало причиной ярких дискуссий о способах профилактики и лечения онкологических заболеваний для данной группы пациентов. Гипогликемические препараты, характеризующиеся непосредственным влиянием на общий метаболизм клеток, могли бы оказаться способом решения этой проблемы.

Противоопухолевый эффект метформина складывается из двух основных механизмов: прямого и непрямого/инсулинзависимого (рисунок 2). Непрямой механизм основан на снижении уровня глюкозы и инсулина в результате приема бигуанидов. Дело в том, что большинство типов злокачественных новообразований экспрессируют на своих клетках глюкозный транспортер типа 1, который имеет высокое сродство к своему субстрату. Это сочетается с эффектом Варбурга: способностью злокачественных клеток активно использовать гликолиз для энергообеспечения даже в анаэробных условиях. Соответственно, гипергликемия стимулирует выработку конечных продуктов гликозилирования (КПГ), которые взаимодействуют со специфическим рецептором КПГ, что приводит к активации сигнального пути NF- κ B (ядерный фактор κ B) и образованию активных форм кислорода в клетках, ускоряя окислительный стресс и активируя провоспалительные сигнальные пути. К примеру, гипергликемия стимулирует пролиферацию злокачественных клеток поджелудочной железы посредством индукции экспрессии эпителиального фактора роста и активации его рецептора, которые играют важную роль в патогенезе опухолей женской репродуктивной системы, например, рака яичника и рака шейки матки. Существует предположение, что при предраковых состояниях или уже имеющейся онкопатологии клетки эндометрия могут использовать избыточную глюкозу для стимулирования анаболических путей и прогрессирования онкологического



Рисунок 2. Противоопухолевый эффект метформина. EGF – эпидермальный фактор роста; NF-kB – Ядерный фактор каппа В; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста; PI3K/Akt/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь; c-Myc – фактор транскрипции, кодирующийся геном MYC; p53 – опухолевый протеин

процесса. Как известно, СД 2 типа характеризуется развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия не ускоряет рост опухолевых клеток напрямую, однако приводит к снижению секреции гормона роста, в то время как общий уровень ИФР-1 остается относительно неизменным из-за повышенной чувствительности к нему клеток печени. Уровень ИФР-связывающего белка снижается в связи с повышением концентрации инсулина, что приводит к подъему уровня свободной фракции ИФР-1. Это способствует росту и выживанию клеток, прогрессии клеточного цикла, подавляет апоптоз, усиливает ангиогенез и метастатическую активность при различных видах рака [35].

В основе прямого действия метформина лежит стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы, которая является ключевым энергетическим регулятором организма [33]. АМПК способна блокировать комплекс mTOR за счет фосфорилирования двух элементов данного сигнального пути: TSC2 (Комплекса туберозного склероза 2 или туберина) и Raptor (регуляторный белок, связанный с mTOR). PI3K/Akt/mTOR – это сигнальный путь, ответственный в злокачественных клетках за интеграцию пролиферативных стимулов и одновременную активацию трансляции. Следует отметить, что подавление активности белкового фермента серин-треониновой киназы (mTOR) является главным фармакологическим механизмом целого ряда препаратов таргетной терапии [36]. Кроме того, работа АМПК стабилизирует активность транскрипционного фактора p53 – одного из опухолевых супрессоров, а также подавляет экспрессию протоонкогена cMyc, что замедляет онкогенез [37].

Другой, не менее важный антионкогенный путь заключается в ингибировании метформинем комплекса I дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях. Возникающий энергодифицит в клетке запускает митохондриальный оксидативный стресс, в ходе

которого АФК повреждают ДНК опухолевой клетки. Метформин также индуцирует апоптоз и аутофагию в клетках ESCC (Esophageal squamous cell carcinoma), индуцирует апоптотические пути в клетках рака надпочечников и поджелудочной железы путем активации каспазы-3, функция которой была описана выше [38].

Изучение противоопухолевого действия метформина активно продолжается: в 2023 году сотрудники Медицинского университета Гуанчжоу опубликовали результаты своих исследований, в которых изучали иммуномодулирующий эффект данного препарата [39]. Известно, что аномальная сосудистая сеть опухоли блокирует экстравазацию в нее Т-лимфоцитов, тем самым подавляя противоопухолевый иммунитет. Стоит отметить, что CD-8+ Т-лимфоциты имеют решающее значение для противоопухолевого иммунитета из-за их способности убивать злокачественные клетки [40]. После распознавания специфических антигенных пептидов, представленных на поверхности раковых клеток, цитотоксические Т-лимфоциты разрушают раковые клетки посредством синаптического экзоцитоза цитотоксических гранул или секреции цитокинов [41].

Заключение

Несмотря на вековую историю использования метформина в качестве лекарственного средства, области изучения его новых свойств только увеличиваются. За 2023 год в базе данных PubMed было опубликовано более двух с половиной тысяч статей, которые косвенно или напрямую изучали его фармакологические эффекты. Пропорционально этому растет и популярность данного препарата не только как гипогликемического средства, но и как препарат для комплексной терапии синдрома поликистозных яичников [42], неалкогольной жировой болезни печени, патологий сердечно-сосудистой системы, почек, онкологических заболеваний. Возможно, показания к применению метформина в дальнейшем будут только увеличиваться.

Литература/References

- Journal of Cell Biology & Cell Metabolism. Nibedita Rath. Role of Metformin in Infection. Pub. date: Feb 03, 2020 DOI:10.24966/CBCM-1943/100019.
- A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Medical Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1–11.
- Дедов И. И. и соавторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26(2S):1157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Полубояринова И. В., Фадеев В. В. Новый взгляд на эффекты метформина // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 97–104.
- Мельникова О. Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2008; 11(4):91–92. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5599>.
- Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017 Aug;27(8):657–669. doi: 10.1016/j.numecd.2017.04.009. Epub 2017 May 10. PMID: 28709719.
- Русский медицинский журнал. Капелько В. И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. РМЖ. 2003; 21:1185.
- Apostolova, Nadezda et al. "Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions." Redox biology vol. 34 (2020): 101517. doi:10.1016/j.redox.2020.101517.
- Надеев А. Д. and Гончаров Н. В. Активные формы кислорода в клетках сердечно-сосудистой системы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, no. 4, 2014, pp. 80–94.
- Zhou, G et al. "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action." The Journal of clinical investigation vol. 108,8 (2001): 1167–74. doi:10.1172/JCI13505.
- He L. Metformin and Systemic Metabolism. Trends Pharmacol Sci. 2020 Nov;41(11):868–881. doi: 10.1016/j.tips.2020.09.001. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32994049; PMCID: PMC7572679.
- Zhu X, Yan H, Xia M, et al. Metformin attenuates triglyceride accumulation in HepG2 cells through decreasing stearyl-coenzyme A desaturase 1 expression. Lipids Health Dis. 2018;17(1):114. Published 2018 May 14. doi:10.1186/s12944-018-0762-0.
- Древаль А. В., Мисникова И. В., Триголосова И. В., Тишенина Р. С. Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших медикаментозную сахароснижающую терапию. Сахарный диабет. 2008; 11(3):50–53. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5361>.
- Липатенкова А. К. Метформин и пиоглитазон эффективно снижают уровни оментина и лептина. Ожирение и метаболизм, no. 1 (34), 2013, pp. 61.
- Lord, S. R. et al. Integrated pharmacodynamic analysis identifies two metabolic adaption pathways to metformin in breast cancer. Cell Metab. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.021> (2018).
- Cittadini A., Napoli R., Monti M. G. et al. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. Diabetes. 2012;61(4):944–953. DOI: 10.2337/db11-1132.
- Kuznetsov I.S., Serezhnikov V. A., Vanin A. F., Romantsova T. I. Влияние метформина на биодоступность оксида азота у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2012;9(1):29–33. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5053>.
- Русский медицинский журнал. Вербовой А. Ф., Вербовой Н. И., Ламонова Т. В., Долгих Ю. А. Метформин: время расширять показания? РМЖ. 2021.
- Sutkowska Edyta, Fortuna Paulina, Bernadetta Kafuza, Sutkowska Karolina, Jerzy Wisniewski, Prof A. G., (2021). Metformin has no impact on nitric oxide production in patients with pre-diabetes. Biomedicine & Pharmacotherapy. 140. 111773. 10.1016/j.biopha.2021.111773.
- Moheet A., Mangia S., Seaquist E. R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann N Y Acad Sci. 2015 Sep; 1353:60–71. doi: 10.1111/nyas.12807. Epub 2015 Jul 1.
- Котова О. В., Акарачкова Е. С., Беляев А. А. Неврологические осложнения сахарного диабета. Медицинский Совет. 2019; (9):40–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-40-44>.
- Emily A B Gilbert, Jessica Livingston, Emilio Garcia Flores, Monoleena Khan, Harini Kandavel, Cindi M Morshead. Metformin treatment reduces inflammation, dysmyelination and disease severity in a mouse model of multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis, 2023 Oct 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37890574/>.
- Бондаренко В. М. Воспаление и нейродегенеративные изменения в развитии хронической патологии центральной нервной системы // Медицинский вестник Юга России. 2011.
- Min J, Zheng H, Xia H, et al. Ruxolitinib attenuates microglial inflammatory response by inhibiting NF-κB/MAPK signaling pathway. Eur J Pharmacol. 2024; 968:176403. doi:10.1016/j.ejphar.2024.
- Hasanpour Dehkordi A, Abbaszadeh A, Mir S, Hasanvand A. Metformin and its anti-inflammatory and anti-oxidative effects; new concepts. J Renal Inj Prev. 2019;8(1):54–61. DOI: 10.15171/jrip.2019.11.
- Mohamed Eldosoky, Mohamed El-Shafey, Mohamed El-Mesery, Amr N. Ali, Khaleed M. Abbas, Effects of metformin on apoptosis and α-synuclein in a rat model of pentylenetetrazole-induced epilepsy 11 October 2018 <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0266>.
- Мотавкин П. А., Дудина Ю. В. Морфологические и биохимические аспекты апоптоза при височной эпилепсии у человека и животных // ТМЖ. 2010. № 1 (39).
- Ning P, Luo A, Mu X, Xu Y, Li T. Exploring the dual character of metformin in Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 2022; 207:108966. doi:10.1016/j.neuropharm.2022.108966.
- Ou Z, Kong X, Sun X, et al. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. Brain Behav Immun. 2018; 69:351–363. doi:10.1016/j.bbi.2017.12.009.
- Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В. М Бехтерева. 2018;(2):22–28. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28>.
- Кузнецов К. О., Сафина Э. Р., Гаймакова Д. В., Фролова Я. С., Оганесян И. Ю., Садертдинова А. Г., Назмиева К. А., Исламгулов А. Х., Каримова А. Р., Галимова А. М., Ризванова Э. В. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике. Проблемы эндокринологии. 2022;68(5):45–55. <https://doi.org/10.14341/probl13097>.
- Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(7):493–502. doi:10.1038/s41575-021-00457-x.
- Hardefeldt PJ, Ediramanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2012;19(6):793–803. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0242>.
- Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, et al. DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. Diabetologia. 2010;53(9):1867–1876. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1796-7>.
- Шарафутдинова К. И., Шляпина В. С., Баева А. И., Тимуршин А. А., Сабанаева И. Э., Накиева А. Г., Калашникова М. Ф., Хабибов М. Н. Сахарный диабет и опухоли женской репродуктивной системы. Проблемы эндокринологии. 2023;69(3):103–110. <https://doi.org/10.14341/probl13282>.
- Красильников М. А., Жуков Н. В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей // Современная онкология. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 9–16.
- Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Овчинникова М. А., Иванова И. А., Кузьменко К. В. Метформин – активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 6. – С. 585–595. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>.
- Yshi Y, He Z, Jia Z, Xu C. Inhibitory effect of metformin combined with gemcitabine on pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. Mol Med Rep. 2016;14(4):2921–2928. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5592>.
- Guang-Yue Li et al. Metformin enhances T lymphocyte anti-tumor immunity by increasing the infiltration via vessel normalization. European journal of pharmacology, 944: 175592–175592. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175592.
- Philp, M., Schietinger, A. CD8⁺ T cell differentiation and dysfunction in cancer. Nat Rev Immunol 22, 209–223 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00574-3>.
- Pauken, K.E. and Wherry, E.J. (2015) Overcoming T Cell Exhaustion in Infection and Cancer. Trends in Immunology, 36, 265–276. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.02.008>.
- Peng, Qingjie et al. "Metformin improves polycystic ovary syndrome in mice by inhibiting ovarian ferroptosis." Frontiers in endocrinology vol. 14 1070264. 23 Jan. 2023, doi:10.3389/fendo.2023.1070264

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Теплова Анна Сергеевна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, д. 1; ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina@mail.ru.

Титова Виктория Викторовна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID:0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Тенчурин Ангелина Игоревна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; ORCID:0009-0006-0769-4609; e-mail: angelina58172@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку с редакцией: anna_kochina@mail.ru.

Рукопись получена 06.03.2024. Рецензия получена 23.03.2024. Принята к публикации 03.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Anna S. Teplova** – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina@mail.ru.

Victoria V. Titova – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru.

Angelina I. Tenchurina – student of medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID:0009-0006-0769-4609; e-mail: angelina58172@gmail.com

*Corresponding author anna_kochina@mail.ru.

Received: 06.03.2024. Revision Received: 23.03.2024. Accepted: 03.04.2024.