

**МЕТФОРМИН: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВНЕ
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА**

Азимова Азиза Фарход кизи,
Студент Ташкентский Международный Университет Кимё

Мирсаидова Жасминэ Джамшидовна
Студент Ташкентский Международный Университет Кимё
Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Метформин, основной препарат для лечения сахарного диабета 2 типа, обладает многосторонним механизмом действия, который включает ингибирование глюконеогенеза в печени и увеличение периферического захвата глюкозы и чувствительности тканей к инсулину. Соединение также обладает антиоксидантными и кардиопротекторными свойствами, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений при диабете. Накопленные данные указывают на его потенциал в профилактике и терапии рака, и метформин представляет собой перспективное многофункциональное средство для комплексного лечения сахарного диабета 2 типа.

Introduction

Введение

Метформин является препаратом первой линии для лечения диабета 2 типа и традиционно используется для контроля гликемии при диабете. Однако экспериментальные и клинические исследования показывают, что метформин обладает плейотропной активностью, которая не соответствует гипогликемическому эффекту препарата. На молекулярном уровне лечение направлено на важные регуляторы клеточного метаболизма и вызывает активацию протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (АМРК), изменения в митохондриях и подавление воспалительных сигнальных путей. Эти действия формируют основу для возможных кардиопротекторных, противовоспалительных и антипролиферативных эффектов. Таким образом, анализ негликемических факторов, лежащих в основе действия метформина, важен в научной и клинической литературе.

Целью данной статьи является анализ молекулярных механизмов действия метформина вне его гипогликемического эффекта.

Материалы и Методы: Анализ нанаучных исследований цитируемых на базе данных PubMed, Cyberleninka, National Librerу of Medicine

Результаты

Метформин: фармакология, механизмы действия и клиническое значение

Метформин, противодиабетический препарат, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 1994 году для лечения диабета 2 типа. [2] Метформин, который используется в клинической практике при лечении инсулиннезависимого, ассоциированного с инсулинорезистентностью сахарного диабета (СД) (в настоящее время согласно современной классификации – СД 2-го типа) более 60 лет, относится к группе бигуанидов и является единственным представителем этого класса препаратов, рекомендованного для лечения СД 2-го типа. [1]

Механизм антигипергликемического действия

Сахароснижающая эффективность метформина в основном обусловлена снижением выработки глюкозы печенью, что преимущественно приводит к снижению базального (натощак) уровня глюкозы. Однако метформин также оказывает сахароснижающее действие за счет усиления анаэробного метаболизма глюкозы в кишечнике и усиления стимулированного инсулином периферического усвоения глюкозы. Концентрация глюкозы в крови постепенно снижается в течение первых 1-2 недель терапии метформином, а затем при титровании дозы [3]

Исследования изолированных митохондрий, субмитохондриальных частиц, митохондриальных мембран и изолированной митохондриальной дыхательной цепи показали, что снижение глюконеогенеза метформином в гепатоцитах также может быть связано с умеренным и преходящим ингибированием митохондриальной дыхательной цепи комплекса I. Ингибирование митохондриального комплекса I метформином, предотвращающее синтез митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ), приводит к повышению уровня аденозинмонофосфата (АМФ) в клетке. Впоследствии АМФ связывается с одной из субъединиц АМПК, делая ее более восприимчивой к фосфорилированию LKB1. Активированная АМПК повышает чувствительность печени к инсулину и переключает гепатоциты с анаболического пути, такого как глюконеогенез, синтез жирных кислот и белков, на катаболический путь, такой как гликолиз и окисление жирных кислот, потребляя меньше энергии и восстанавливая энергетический баланс. В результате улучшения инсулиновой сигнализации и чувствительности к инсулину метформин увеличивает поглощение и утилизацию глюкозы в скелетных мышцах, тем самым регулируя гликемический контроль у людей с дисгликемией. В свою очередь, повышение чувствительности жировой ткани к инсулину с помощью метформина ингибирует липолиз и снижает высвобождение свободных жирных кислот [СЖК] из адипоцитов и их накопление в печени и других органах [4]

Клиническая эффективность

Блокирует митохондриальную глицерин-3-фосфатдегидрогеназу, играющую ключевую роль в глицерофосфатном челночном механизме, что приводит к дефициту окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (кофермента НАД⁺) и подавлению глюконеогенных реакций, включая превращение лактата в пируват [5]

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 смертности,

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 [6]

Антиоксидантные свойства

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. 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-оксидаз [7]

Противоопухольный потенциал

Накопленные данные свидетельствуют о том, что метформин ингибирует рост, выживаемость и метастазирование различных типов опухолевых клеток, включая клетки рака молочной железы, печени, костей, поджелудочной железы, эндометрия, толстой кишки, почек и легких [8] Метформин активирует АМПК, что приводит к ингибированию сигнализации mTOR, и в результате нарушается синтез белка, а рост и пролиферация клеток подавляются. Например, перекрестное взаимодействие между G-белковыми рецепторами (GPCR) и системами сигнализации рецептора инсулина может ингибироваться метформином: возможно, это способствует ингибированию пролиферации рака поджелудочной железы. p53 считается критическим геном-супрессором опухолей при раке человека. Исследования показали, что p53 участвует в противораковых эффектах метформина Метформин активирует АМПК, а затем индуцирует фосфорилирование p53, предотвращая инвазию клеток и метастазирование. (ii) Метформин также ингибирует mTORC1, ключевой регулятор роста клеток, который может интегрировать внутриклеточные и внеклеточные стимулы, независимым от АМПК образом. Кроме того, метформин подавляет митохондриальный комплекс I, тем самым предотвращая образование активных форм кислорода (АФК) и дополнительно уменьшая повреждение ДНК, подавляя развитие рака. Предыдущие исследования также предполагали, что метформин может подавлять развитие рака путем активации аутофагии и апоптоза по независимому от АМПК пути. [9]

Обсуждения. Доминирующим агентом для лечения диабета 2 типа (T2D) является метформин, который присутствует в медицинской практике более 60 лет. Он действует, ингибируя гепатическую глюконеогенезу, усиливая периферический захват глюкозы и стимулируя анаэробный метаболизм глюкозы в кишечнике на нескольких уровнях. На молекулярном уровне метформин частично ингибирует митохондриальный комплекс I и вызывает повышение внутриклеточного производства АМФ и активацию АМПК. В результате чувствительность печени и периферических тканей к инсулину увеличивается, липолиз в жировой ткани уменьшается, а накопление свободных жирных кислот снижается, что приводит к лучшему контролю гликемии [3,4,5]. Показано, что

терапия метформином у пациентов с T2D и избыточным весом связана со значительным снижением смертности, связанной с диабетом, общей смертности и риска инфаркта миокарда на основе клинических исследований, таких как UKPDS, подтверждая его важную роль не только в контроле гликемии, но и в снижении сердечно-сосудистого риска [6]. Метформин также обладает антиоксидантными эффектами, то есть он может непосредственно улавливать свободные радикалы и увеличивать активность эндогенных антиоксидантных ферментов и снижать продукцию НАДФН-оксидазы, что особенно важно для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у лиц с T2D [7]. Накопленные данные также представляют метформин в антитуморном эффекте. Он ингибирует рост ряда раковых клеток и снижает их выживаемость, стимулируя АМПК, ингибируя mTORC1, фосфорилируя p53, ограничивая образование реактивных форм кислорода в клетках и усиливая аутофагию и апоптоз. Эти эффекты могут модулироваться АМПК, но также независимо от него, что открывает возможности для использования метформина для предотвращения или лечения рака [8,9]. Таким образом, метформин является многофункциональным соединением с гипогликемическими, кардиопротекторными, антиоксидантными и, возможно, антитуморными эффектами, представляя важное лекарство в ответ на T2D и является основой для будущих исследований в медицине.

Выводы

Метформин является эффективным препаратом для лечения сахарного диабета 2-го типа, снижая глюкозу крови за счет улучшения инсулиновой чувствительности и подавления глюконеогенеза. Он также проявляет антиоксидантное и кардиопротективное действие, что снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительно метформин обладает потенциалом противоопухолевой активности, что расширяет его терапевтические возможности.

Список литературы

1. Мохорт Т. В. МЕТФОРМИН: РЕАЛЬНЫЕ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЦЕНАРИИ // Медицинские новости. 2019. №11 (302). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metformin-realnye-i-potentsialnye-klinicheskie-stsenarii> (дата обращения: 01.02.2026).
2. Коркоран С., Джейкобс Т.Ф. Метформин. [Обновлено 17 августа 2023 г.]. В: StatPearls [Интернет]. Трежер-Айленд (Флорида): StatPearls Publishing; январь 2025 г. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>
3. <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.15663>
4. Drzewoski, J.; Hanefeld, M. The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin—The Good Old Drug. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 122. <https://doi.org/10.3390/ph14020122>
5. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig.* 2018 Jul;9(4):701-703. doi: 10.1111/jdi.12864. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29777629; PMCID: PMC6031513.

6. 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>
7. 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
8. Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017 Mar 2;71(0):170-175. doi: 10.5604/01.3001.0010.3801. PMID: 28258677.
9. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Apr 16;11:191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191. PMID: 32425881; PMCID: PMC7212476.