

## Защитные эффекты метформина на формирование неоинтимы при инсулинорезистентности

Панкратова Ю.В.

Известно, что инсулинорезистентность – ключевое патофизиологическое звено при ожирении и сахарном диабете 2 типа, которое напрямую связано с развитием атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний. Многочисленными исследованиями доказано, что существует ассоциация между уменьшением чувствительности тканей к инсулину и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий. Кроме того, инсулинорезистентность способствует развитию гиперплазии неоинтимы после баллонного повреждения сосудистой стенки крыс.

Инсулинорезистентность у людей и животных развивается в том числе при увеличении потребления фруктозы. Главным промежуточным эндогенным продуктом метаболизма фруктозы и глюкозы является метилглиоксаль. Уровень метилглиоксаля повышен у пациентов с диабетом и ассоциирован с развитием диабетических осложнений.

В различных экспериментах было продемонстрировано, что метилглиоксаль индуцирует атеросклеротические изменения у крыс. Одним из препаратов, который обладает известными антигипергликемическими свойствами и снижает инсулинорезистентность является метформин. Метформин подавляет печеночный глюконеогенез и усиливает чувствительность тканей к инсулину, способствует уменьшению уровня метилглиоксаля и снижает степень прогрессии сахарного диабета 2 типа у людей с ожирением. Кроме того клинические исследования показали, что препарат уменьшает развитие атеросклеротических поражений в животных моделях, способствует уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Группой авторов во главе с Lu J. проведено исследование, целью которого явилось изучение протективного эффекта метформина и лежащих в его основе механизмов действия на структуру неоинтимы на примере стеноза, индуцированного баллонным повреждением сосудистой стенки в моделях животных с инсулинорезистентностью, вызванной избытком потребления фруктозы.

В исследовании крысы были рандомизированы на 2 основные группы с 2-мя подгруппами в каждой: 1 – с высоким содержанием фруктозы (60%) в диете (экспериментальная группа) с или без добавок метформина; 2- крысы, находящиеся на нормальной диете (группа контроля) с или без добавок метформина. Животные экспериментальной группы, получая только диету с высоким содержанием фруктозы, через 4 недели имели выраженную инсулинорезистентность. Всем крысам через 4 недели от начала эксперимента были нанесены повреждения сосудистой стенки с обнажением эндотелия сонных артерий с помощью баллонного эмболэктомического

катетера Фогарти 2 F. Вышеописанный режим питания был продолжен до конца исследования. Через 1 и 4 недели после травмы крысы были умерщвлены.

Были исследованы метаболические параметры (уровни тощачковой глюкозы, инсулина, показатели липидного профиля, выполнена инъекция 1 ЕД инсулина на кг веса для оценки чувствительности тканей к инсулину); гистологические и морфометрические показатели сосудистых стенок; проведено иммуногистохимическое исследование; определены эффекты фруктозы и метилглиоксаля на активность матричных металлопротеиназ в экспериментах *in vitro*.

В группе инсулинорезистентных крыс (получавших диету с высоким содержанием фруктозы) наблюдалось значимое увеличение массы тела, были высокими показатели глюкозы, инсулина, значительно увеличены уровни общего холестерина и триглицеридов, ЛПНП, свободных жирных кислот, уровни метилглиоксаля. В аналогичной группе крыс, но получающих терапию метформином, а также в группе контроля перечисленные показатели были значительно ниже, кроме того метформин препятствовал набору веса в этих подгруппах.

В ответ на повреждение сосудистой стенки во всех группах развилась гиперплазия неоинтимы, связанная с пролиферацией гладкомышечных клеток, которая была значимо менее выражена в группе метформина.

В экспериментах *in vitro* показано, что фруктоза и метилглиоксаль усиливают миграцию и гиперплазию гладкомышечных клеток, а метформин значительно ослабляет эти процессы. В эксперименте Lu J. и соавт. наблюдалась повышенная активность металлопротеиназ в гладкомышечных клетках, обработанных метилглиоксалем или фруктозой. Применение метформина значительно снижало активность металлопротеиназ.

Уровень метилглиоксаля в плазме был сильно увеличен у крыс, получающих высокофруктозную диету, в то время как лечение метформином существенно снижало его уровень.

При повреждении сонных артерий баллонным катетером в них нарушалась и вазорелаксация. В значительной степени она восстановилась у крыс, получавших лечение метформином. Показано, что ухудшение эндотелий-зависимой вазорелаксации, вероятно опосредованно воздействием метилглиоксаля, а лечение метформином существенно улучшает эндотелиальную функцию и вазорелаксацию. Улучшение эндотелиальной функции и сосудистой реактивности, вероятно, вызвано тем, что метформин снижает уровень метилглиоксаля и увеличивает чувствительность к инсулину.

Таким образом, в данной работе продемонстрировано развитие выраженной гиперплазии неоинтимы в результате повреждения сосудистой стенки у крыс с инсулинорезистентностью на фоне высокофруктозного питания в отличие от крыс,

получающих нормальное питание. Наблюдаемая гиперплазия неоинтимы была связана с пролиферацией гладкомышечных клеток под воздействием фруктозы и метилглиоксаля. Показано замедление данных процессов при применении метформина.

#### Реферат по материалам статьи

Lu J, Ji J, Meng H, Wang D, Jiang B, Liu L, Randell E, Adeli K, Meng QH. The protective effect and underlying mechanism of metformin on neointima formation in fructose-induced insulin resistant rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Apr 5;12:58. doi: 10.1186/1475-2840-12-58.