

Роль метформина в нейропротекции

Далантаева Н.С.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Больная Альцгеймера является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, в связи с чем и получила название диабета 3-го типа. Данная специфическая форма диабета характеризуется нарушением действия инсулина и резистентностью к инсулину нейронов головного мозга [1], что приводит к избыточному образованию и накоплению амилоидных олигомеров, ключевых факторов в развитии болезни Альцгеймера [2].

К сожалению, механизмы церебрального обмена веществ остаются до сих пор неясными. Наиболее вероятно, что в его поддержании играет роль совокупность различных факторов. АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) является своеобразным молекулярным центром в контроле клеточного метаболизма [3]. Недавние исследования на нейрональных моделях указывают на возможные дополнительные роли АМФК помимо контроля энергетического баланса клетки. В некоторых исследованиях отмечено защитное действие [4], тогда как в других работах описаны неблагоприятные эффекты, особенно при выраженном истощении энергетических запасов [5].

АМФК активируется в мозге при метаболических стрессах, которые подавляют образование аденозинтрифосфата (АТФ), таких как, например, ишемия, гипоксия, гипогликемия, прием ингибиторов метаболизма (метформин), а также при катаболических и АТФ-затратных процессах [3].

Мозг человека характеризуется повышенным окислительным метаболизмом и низкой активностью антиоксидантов, что приводит к повышению уязвимости мозга к окислительному стрессу [6]. Окислительный стресс играет роль в развитии различных неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз [7]. Ключевую роль в развитии окислительного стресса играет дисфункция митохондрий. В этом случае, митохондриальная гигантская пора (МГП), вызывающая переход мембраны митохондрий в состояние высокой проницаемости, действует в условиях стресса как регулятор каскада апоптоза, вызывая высвобождение белков апоптоза и последующую гибель клеток [8]. Исследователи выяснили, что метформин предотвращает открытие митохондриальных гигантских пор и последующую гибель клеток в различных типах клеток эндотелия, подвергнувшихся высоким уровням

глюкозы [9]. Метформин может прервать каскад апоптоза в модели клеток, обработанных цитотоксическим веществом – этопозидом, путем ингибирования открытия МГП и блокирования высвобождения цитохрома С. Эти процессы, наряду с другими факторами из митохондриального межмембранного пространства, являются критическими в каскаде апоптоза [6]. Как известно, инсулин регулирует широкий спектр процессов в центральной нервной системе, таких, как потребление пищи, энергетический гомеостаз, репродукция, активность симпатической нервной системы, обучение и память [10], а также пролиферация нейронов, апоптоз и процессы синаптической передачи [11].

Что касается β -амилоида, метформин увеличивает его содержание в клетках через АМФК-опосредованный механизм, независимый от сигнальных путей инсулина и метаболизма глюкозы. Этот эффект опосредуется стимуляцией транскрипционной активности β -секретазы (BACE 1), что приводит к увеличению количества β -амилоида [12]. Однако, когда метформин добавляется к инсулину, усиливается способность инсулина уменьшать количество амилоида, снижать резистентность нейронов к инсулину, а также нарушается захват глюкозы и активируются сигнальные пути инсулина, нивелируя тем самым другие патологические признаки, свойственные болезни Альцгеймера [10].

На культурах клеток было продемонстрировано, что метформин стимулирует нейрогенез у грызунов и человека через активацию пути протеинкиназы C – CREB-связывающего белка, ведущего к пополнению запасов нервных стволовых клеток и укреплению нейронных функций, и особенно способности ориентироваться в пространстве. Следует отметить, что нервные стволовые клетки могут образоваться в результате попыток внутренних резервов при восстановлении поврежденного мозга или его регенерации [13]. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению способности препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, особенно в связи с потенциальным нейропротекторным действием метформина в условиях *in vivo*. В случае если метформин сможет проникать через гематоэнцефалический барьер, он может стать терапевтическим лекарством не только при периферической диабетической нейропатии, но также и при нейродегенеративных заболеваниях.

Литература

- Spasic MR, Callaerts P, Norga KK: AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Molecular Crossroad for Metabolic Control and Survival of Neurons. *Neuroscientist* 2009, 15(4):309–316.
- Culmsee C, Monnig J, Kemp BE, Mattson MP: AMP-activated protein kinase is highly expressed in neurons in the developing rat brain and promotes neuronal survival following glucose deprivation. *J Mol Neurosci* 2001, 17:45–58.
- Santomauro Júnior AC, Ugolini MR, Santomauro AT, Souto RP: Metformina e AMPK: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008, 52(1):120–125.
- El-Mir MY, Dettelle D, Villanueva G, et al: Neuroprotective Role of Antidiabetic Drug Metformin Against Apoptotic Cell Death in Primary Cortical Neurons. *J Mol Neurosci* 2008, 34(1):77–87.
- Andersen JK: Oxidative stress in neurodegeneration: Cause or consequence? *Nat Med* 2004, 10:S18–S25.

6. Kroemer G, Reed JC: Mitochondrial control of cell death. *Nat Med* 2000, 6:513–519.
7. Demaille D, Guigas B, Chauvin C, et al: Metformin prevents high glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes* 2005, 54:2179–2187.
8. Plum L, Schubert M, Brunning JC: The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2005, 16:59–65.
9. van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP: Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol* 2006, 79:205–221.
10. Gupta A, Bisht B, Dey CS: Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like change. *Neuropharmacology* 2011, 60:910–920.
11. Selkoe DJ: The cell biology of β amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol* 1998, 8:447–453.
12. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, et al: Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *PNAS* 2009, 106(10):3907–3912.
13. Wang J, Gallagher D, De Vito L, et al: Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell* 2012, 11:23–35.

Далантаева Н.С.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва