

Метформин и мужская репродуктивная функция
Швангирадзе Т.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism

Shvangiradze T.A.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russia 117036

DOI: 10.14341/OMET2014357-58

Метформин, уже более 50 лет широко используемый для лечения сахарного диабета 2 типа, все чаще становится предметом исследований в других областях медицины. Помимо известного антигипергликемического эффекта, метформин оказывает ингибирующее влияние на пролиферацию различных опухолевых клеток как *in vivo*, так и *in vitro*. Метформин хорошо зарекомендовал себя в лечении ановуляторного бесплодия при синдроме поликистозных яичников, в то время как его влияние на репродуктивную функцию мужчин недостаточно изучено. Клетки Сертоли играют ключевую роль в развитии половых клеток у мужчин, оказывая непосредственное влияние на сперматогенез. Недавно было обнаружено, что метформин снижает выработку тестостерона *in vitro* и уменьшает размер яичек и количество клеток Сертоли (КС) *in vivo*, хотя это наблюдалось только в период внутриутробного развития. Это сокращение количества КС в большей степени было обусловлено снижением пролиферации, нежели гибелью клеток, тем самым указывая на то, что метформин способен изменять физиологические функции КС. Таким образом, важно определить молекулярные механизмы, участвующие в реализации эффектов метформина на КС. С помощью GLUT-1 и GLUT-3 КС захватывают глюкозу из межклеточной жидкости и преобразовывают ее в лактат при участии лактатдегидрогеназы (ЛДГ), который в последующем транспортируется специфическим монокарбоксилат-транспортером 4 (МКТ-4). В развивающихся половых клетках лактат необходим для производства энергии. Кроме того, было показано, что КС способны выделять ацетат, играющий важное значение для поддержания высокой скорости синтеза липидов развивающимися половыми клетками. Эта взаимосвязь между КС и половыми клетками имеет решающее значение для нормального сперматогенеза.

В своем исследовании Alves M.G. и соавт. определили эффект метформина на метаболизм КС, которые были культивированы под воздействием различных доз препарата (5, 50 и 500 μM). мРНК и уровни белков транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-3), фосфофруктокиназы 1 (ФФК-1), ЛДГ и МКТ 4 определялись с применением количественной ПЦР и вестерн-блоттинга соответственно.

Также оценивалась активность ЛДГ и производство/потребление метаболитов при помощи $^1\text{H-NMR}$.

Метформин (50 μM) снижал уровни мРНК и белков транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-3), ФФК 1, МКТ 4, в то же время не оказывал влияния на уровень мРНК и белка ЛДГ. Несмотря на то, что потребление глюкозы в обработанных метформин-клетках поддерживалось на одном уровне, активность ЛДГ и продукция лактата и аланина были повышены, тем самым, указывая на повышенную гликолитическую активность. В КС, подвергшихся влиянию сверхфармакологических доз метформина метаболической цитотоксичности обнаружено не было.

Было показано, что фармакологическая концентрация метформина модулирует уровни GLUT-1, GLUT-3 и ФФК 1 в культивируемых КС крыс: уровни мРНК GLUT-1 и GLUT-3 при применении 5 и 50 μM метформина оказались существенно ниже, чем в контрольной группе. Обратная ситуация (увеличение количества мРНК GLUT1 и GLUT3) наблюдалась в группе клеток, обработанных сверхфизиологическими дозами метформина (500 μM). Что касается ФФК 1, то воздействие самых низких доз метформина (5 и 50 μM) существенно уменьшало как мРНК, так и белка ФФК 1, в то время как применение высоких доз метформина также приводило к снижению белка ФФК 1 в сравнении с контрольной группой. КС, подвергшиеся воздействию любых доз метформина, демонстрировали повышенную активность ЛДГ в сочетании со сниженными уровнями мРНК и белка МКТ 4. Наряду с чем, уровни мРНК и белка ЛДГ оставались неизменными.

Также было зарегистрировано повышение продукции лактата и аланина в обработанных физиологическими дозами метформина КС. Ранее было показано, что метформин способен влиять на процессы окислительного стресса. Результаты проведенной работы показывают, что повышенное производство лактата, индуцированное применением высоких доз метформина, приводит к поддержанию соотношения лактат/аланин. Это соотношение является показателем состояния клеточного окислительно-восстановительного статуса, поскольку преобразование пирувата в аланин сопряжено с повторным окислением NADH

в NAD⁺. Таким образом, стимуляция производства аланина, по крайней мере, в культивированных КС крыс, является механизмом, с помощью которого воздействие фармакологической концентрации метформина (50 μ M) оказывает свое антиоксидантное действие.

Поглощение глюкозы клетками не усиливалось под воздействием метформина. Применение низких доз препарата даже снижало потребление глюкозы клетками, уровни мРНК GLUT-1 и GLUT-3 аналогично снижались.

Таким образом, Alves M.G. и соавторы в своем исследовании продемонстрировали влияние метформина на КС. Повышение уровня лактата в обработанных метформином КС может оказывать

антиапоптотический эффект в развивающихся половых клетках. В то же время авторы обращают внимание, что применение метформина может быть рекомендовано лишь у лиц с повышением уровня глюкозы крови, поскольку при нормогликемии данный препарат способен вызвать обратный эффект и оказывать токсичное действие на половые клетки. В статье подчеркивается, несмотря на то, что исследование проведено на культурах клеток мышей, нет оснований предполагать, что метаболизм КС человека значительно отличается. Таким образом, авторы заключают, что метформин может рассматриваться в качестве приоритетного антидиабетического лекарственного средства для мужчин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 2 типа.

Реферат по материалам статьи

Alves MG, Martins AD, Vaz CV, Correia S, Moreira PI, Oliveira PF, et al. Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism. Br J Pharmacol 2014;171(4):1033–1042. doi: 10.1111/bph.12522