

Метформин защищает гепатоциты от стресс-индуцированного апоптоза

Воротникова С.Ю.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Metformin protects hepatocytes from stress-induced apoptosis

Vorotnikova S.Yu.

Endocrinology Research Centre, Dmitriya Ulyanova st., 11, Moscow, Russia, 117036

DOI: 10.14341/OMET2015458

Большинство хронических заболеваний печени сопровождается развитием оксидативного стресса, индуцирующего апоптоз гепатоцитов и, соответственно, повреждение органа. Ряд последних исследований показал, что оксидативный стресс и инсулинорезистентность играют большую роль в патогенезе неалкогольной болезни печени и осложнений диабета. На моделях мышей с инсулинорезистентностью, дефицитом лептина и неалкогольной болезнью печени доказано, что метформин обладает гепатопротективным действием, однако механизм последнего до конца не ясен. Предполагают, что метформин способен предотвращать развитие стресс-индуцированного апоптоза. Для подтверждения данной гипотезы был проведен анализ влияния метформина на гепатоциты крыс. Эксперимент заключался в создании условий для развития стресс-индуцированного апоптоза гепатоцитов крыс путем добавления ароматического кетона менадиона. Часть печеночных клеток при этом предварительно подвергалась экспозиции в растворе метформина (0,1 или 0,5 ммоль/л). Анализ апоптотической активности и частоты некрозов проводился через 24 часа посредством регистрации активации каспаз, распада поли-АДФ-рибоза-полимеразы (ранних и поздних маркеров апоптоза) и специализированного окрашивания ядер клеток. Согласно результатам исследования, в первичных

гепатоцитах крыс метформин препятствует активации каспазы-6 и ингибирует фосфорилирование c-Jun-N-терминальной киназы, ключевых факторов развития стресс-индуцированного апоптоза, а также тормозит расщепление каспазы-9 и -3. Кроме того, в образце клеток, обработанных метформином, отмечено меньшее количество некротизированных гепатоцитов. С другой стороны, выявлено, что метформин дозозависимо усиливает экспрессию одного из основных антиапоптотических внутриклеточных белковых факторов bcl2-xl. Исследователи также доказали, что вышеперечисленные свойства метформина реализуются не посредством повышения чувствительности к инсулину, а обусловлены действием самого препарата, так как подобные эффекты не наблюдались при добавлении к гепатоцитам ни инсулин-сенситайзеров, ни непосредственно инсулина. Важным аспектом исследования является и тот факт, что присутствие метформина не приводило к диссоциации между механизмами деградации клеток, так, наряду с уменьшением апоптоза, наблюдалось и снижение частоты некрозов. Исследователи указывают на огромную роль стресс-индуцированного оксидативного апоптоза в патогенезе диабета и хронических заболеваний печени, что в совокупности с полученными данными открывает новые фармакологические мишени для уже зарекомендовавшего себя препарата.

Реферат по материалам статьи

Conde de la Rossa L, Vrenken TE, Buist-Homan M, Faber KN, Moshage H. Metformin protects primary rat hepatocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Pharmacology Research & Perspectives* 2015;3(2). doi: 10.1002/prp2.125.