

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Каратаева Л.А., Турдиева З.А.

*Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Ташкент, Узбекистан*

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Ишемические инсульты являются основной причиной смерти и инвалидности. Поиск потенциальных терапевтических стратегий для предотвращения и лечения инсульта необходим, учитывая увеличение общей продолжительности жизни. Эпидемиологические отчеты указывают на то, что метформин является пероральным противодиабетическим препаратом, который может снижать частоту ишемических событий у пациентов с сахарным диабетом. Механизм его действия не выяснен, но плейотропные эффекты метформина включают действия в дополнение к гликемическому контролю. Большинство экспериментов, проведенных на модели церебральной ишемии через окклюзию средней мозговой артерии у грызунов, дали положительные результаты, свидетельствующие в пользу нейропротекторной роли метформина и затрагивающие несколько клеточных путей, таких как окислительный стресс, активация эндотелиальной синтазы оксида азота, активация ангиогенеза и нейрогенеза, аутофагия, и апоптоз.

ЦЕЛЬ

Рассмотреть фармакологические свойства метформина и его возможные механизмы, которые приводят к нейропротекции при церебральной ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были изучены зарубежные статьи и интернет ресурсы в которых затрагивалась связь фармакологических свойств метформина с предупреждением церебральной ишемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модель церебральной ишемии средней мозговой артерии у грызунов (МСаО) первоначально была предложена Коидзуми 30 лет назад заключается во введении монофиламента (4-0 или 5- 0 с покрытием из поли-L-лизина или силиконового каучука на конце) внутренней сонной артерией, чтобы подняться по ней к месту отхождения средней мозговой артерии и вызвать локализованную церебральную ишемию. Эта модель использовалась для изучения различных клеточных путей с использованием метформина. Нейроны чувствительны к дефициту энергии; таким образом, высокие уровни экспрессии АМФК, наблюдаемые

в центральной нервной системе во время ишемических событий, неудивительны. Однако роль АМФК в нейронах и ее защитные или вредные эффекты при ишемии головного мозга остаются спорными. Некоторые исследования наблюдали нейропротекторные эффекты внутрибрюшинного введения метформина (250 мг/кг) за счет периферической активации АМФК после подавления непереносимости глюкозы через 24 часа, сообщая о меньшем изменении мнемонических тестов после трех дней очаговой церебральной ишемии у мышей. В этом же исследовании также проводили внутривенное введение метформина и наблюдали увеличение повреждения нейронов с неврологическими изменениями, что позволяет предположить, что центральная и периферическая активация АМФК может объяснить различия между нейропротекторными и вредными эффектами метформина после ишемии. Позже Ли и соавт. (2010) проверили нейропротекторное действие метформина на мышиную модель церебральной ишемии в течение 90 минут (ишемия/реперфузия) и сообщили об активации АМФК при однократном лечении метформином и снижении регуляции при длительном лечении метформином. Авторы также сообщили об увеличении размера инфаркта в группах, получавших острые дозы метформина (за 24 и 72 часа до инсульта), по сравнению с уменьшением площади инфаркта при лечении за 3 недели до ишемии. Не наблюдалось различий в объеме церебрального инфаркта при остром лечении метформином в АМФК α 2 у нокаутных мышей по сравнению с контрольной группой. Увеличение размера инфаркта в результате острых ишемических событий не наблюдалось у мышей с нокаутом нейрональной синтазы оксида азота (nNOS-). Этот эффект заставил авторов предположить, что нейропротекторные эффекты опосредованы оксидом азота. Основываясь на этих результатах можно предположить, что меньшая активация АМФК может оказывать нейропротекторное действие, Маккаллоу и Бенашки исследовали ишемическое предварительное кондиционирование с 3-минутной ишемией за 72 часа до окончательной МСАО, которая показала нейропротекторный эффект у мышей, вторичный по отношению к ингибированию АМФК.

ВЫВОДЫ

Ни один доступный в настоящее время препарат не имеет одобренных нейропротекторных показаний для применения у людей. На сегодняшний день первичная профилактика является лучшим способом избежать осложнений, связанных с инсультом. Однако в связи с его высокой заболеваемостью и смертностью, ухудшением качества жизни выживших больных и членов их семей, а также увеличением продолжительности жизни человека исследование препаратов нейропротекторного действия необходимо для пациентов с высоким



риском инсульта. В последние годы метформин вызывает растущий интерес в связи с его вероятным нейропротекторным действием и эпидемиологическими наблюдениями за смертностью, связанной с его применением у пациентов с диабетом. Исследования на моделях грызунов показывают, что метформин оказывает положительное влияние на предотвращение инсульта и восстановление после него, которые не зависят от его гипогликемических эффектов. Эффекты метформина на сосудистом уровне описаны также в экспериментах с миокардиальными и эндотелиальными клетками. Во всех них предполагается, что эффект метформина заключается в усилении фокальной экспрессии eNOS. Активация AMPK в гепатоцитах и нейронах включает косвенный механизм, связанный как с его действиями в контроле гликемии, так и с его нейропротекторными эффектами. Прямо или косвенно активация AMPK в присутствии метформина связана с нейропротекторными эффектами, которые включают клеточные пути, связанные с аутофагией, активацией микроглии, уменьшением движения натрия через ГЭБ, ангиогенезом и нейрогенезом. Метформин обладает фармакологическими свойствами, которые следует более точно определить на биомоделях, таких как грызуны, для определения эффективности каждого клинического испытания. Для оказания гипогликемического действия на людей обычно требуются высокие дозы метформина, примерно до 2700 мг/сутки. Эта низкая фармакологическая эффективность (по сравнению с другими пероральными противодиабетическими средствами) может повлиять на результаты исследований на грызунах, особенно с учетом отсутствия определенной дозы или порога, при котором наблюдаются нейропротекторные эффекты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Сайтмуратова, О. Х. "Сравнительное изучение белков, синтезированных in vitro ядрами нейронов головного мозга. С аналогичными белками других тканей." Нейрохимия= Ёўппнрћўш 8.1 (1989): 70-77.
2. Свистунова, О. В., Абидова, Н. А., Алимов, Ж. У., & Абдурахмонова, Р. Х. (2016). Механизмы возникновения врожденных пороков сердца. Medicus, (2), 49-50.
3. Расулов, Х. А., Хидирова, Г. О., Примова, Г. А., & Хусанова, Э. С. (2019). ОСОБЕННОСТИ ПАРААРТИКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ. Spirit Time, (1), 23-25.