

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-236-246

**Кардиоваскулярные эффекты метформина:
в центре внимания метаболизм жировой ткани****О.В. Груздева, Е.Е. Бычкова, Ю.А. Дылева***Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6***Аннотация**

Настоящий обзор посвящен анализу данных по изучению возможного влияния метформина на эндокринную функцию жировой ткани: синтез и секрецию гормонов адипоцитов – адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) – и гастроинтестинальной системы (грелина). Метформин – сахароснижающее лекарственное средство класса бигуанидов, используемое в качестве терапии первой линии для коррекции нарушений углеводного обмена. В настоящее время существенно возрос интерес к плеiotропным кардиопротективным и антиатерогенным свойствам метформина. Показаны молекулярные механизмы его влияния на углеводный и липидный обмен в жировой ткани на примере изолированных адипоцитов (*in vitro*) и в живом организме (*in vivo*). Ключевым ферментом регуляции в действии метформина является АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК), активация которой блокирует синтез жирных кислот и способствует липолизу и окислению жирных кислот, ингибирует продукцию глюкозы в печени, снижая экспрессию АМФ-стимулированных генов ферментов глюконеогенеза, повышает чувствительность к инсулину, что в конечном итоге потенцирует снижение содержания глюкозы. Вместе с тем недостаточно изучены дозозависимые эффекты метформина, нет данных о его долгосрочном влиянии на метаболизм жировой ткани, что требует пристального внимания к изучению данного вопроса. В целом, метформин не только представляется перспективным препаратом для борьбы с гипергликемией, но и, возможно, способствует коррекции дислипидемии при сахарном диабете 2 типа и снижает сердечно-сосудистые риски, связанные с этим заболеванием.

Ключевые слова: метформин, жировая ткань, кардиоваскулярные плеiotропные эффекты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, 5mKWavP9cWpC8ak клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Автор для переписки: Бычкова Е.Е., e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Для цитирования: Груздева О.В., Бычкова Е.Е., Дылева Ю.А. Кардиоваскулярные эффекты метформина: в центре внимания метаболизм жировой ткани. *Атеросклероз*, 2022; 18 (3): 236–246. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-3-236-246

Cardiovascular effects of metformin: focus on adipose tissue metabolism**O.V. Gruzdeva, E.E. Bychkova, J.A. Dyleva***Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russia***Abstract**

This review is devoted to the analysis of data on the study of the possible effect of metformin on the endocrine function of adipose tissue: the synthesis and secretion of adipocyte hormones – adipokines (leptin, adiponectin, resistin) and the gastrointestinal system (ghrelin). metformin is a biguanide class of hypoglycemic drugs used as a first-line therapy for the correction of carbohydrate metabolism. Currently, there has been a significant increase in interest in the pleiotropic cardioprotective

and antiatherogenic properties of metformin. The molecular mechanisms of action of metformin on carbohydrate and lipid metabolism in adipose tissue are shown in the example of isolated adipocytes (*in vitro*) and in a living organism (*in vivo*). The key enzyme regulation in metformin action is c-AMP-activated protein kinase (AMPK). Activation of this enzyme blocks fatty acid synthesis, activates lipolysis and fatty acid oxidation; inhibits glucose production in the liver, reducing the expression of AMP-stimulated genes of enzymes of gluconeogenesis, increases insulin sensitivity, which ultimately contributes to the reduction of glucose. However, the dose-dependent effects of metformin are not well understood, there is no data on the long-term effects of the drug on the metabolism of adipose tissue, which requires careful attention to the study of this issue. Overall, metformin seems to be a promising drug to combat hyperglycemia, and dyslipidemia in diabetes mellitus type 2 and obesity, and for the prevention of cardiovascular risks associated with these diseases.

Keywords: metformin, adipose tissue, cardiovascular pleiotropic effects.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. Done within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 “Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in an industrial region of Siberia”.

Correspondence: Bychkova E.E., e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Citation: Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Dyleva J.A. Cardiovascular effects of metformin: focus on adipose tissue metabolism. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (3): 236–246. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-3-236-246

Введение

Метформин (диметилбигуанидин), наиболее широко используемый препарат для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), является сенситизирующим к инсулину средством, обеспечивающим гликемический контроль, особенно у людей с ожирением.

Гипогликемический эффект метформина обусловлен снижением уровня глюкозы. Метформин ингибирует глюконеогенез и гликогенолиз, а также повышает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой за счет усиления транспорта глюкозы через мембрану и перемещения ее переносчиков GLUT-1 и GLUT-4 от цитоплазматической стороны мембраны к поверхностной. Имеются сведения о способности метформина снижать всасывание углеводов в кишечнике и в то же время повышать анаэробное окисление глюкозы до лактата в желудочно-кишечном тракте [1–4]. Показаны эффекты влияния препарата на отдельные звенья липидного обмена. Метформин препятствует накоплению липидов в макрофагах, уменьшает уровень липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в крови, стабилизирует или снижает массу тела [5].

Помимо влияния на метаболизм основных энергоносителей — углеводов и липидов, описан ряд плеiotропных свойств метформина, среди которых улучшение эндотелиальной функции и микроциркуляции, снижение интенсивности острого воспаления и т.д. [6–8]. Метфор-

мин обладает кардиопротекторным действием. Все больше данных свидетельствуют о том, что длительное лечение препаратом связано со значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклерозом, у пациентов как без СД 2 типа, и так и с СД 2 типа [9].

Вместе с тем, несмотря на более чем 60-летнюю историю применения препарата, все возможности его влияния на клеточные механизмы изучены недостаточно. В частности, немногочисленны и противоречивы данные о способности метформина влиять на эндокринную функцию жировой ткани (ЖТ) человека.

ЖТ представляет собой эндокринный орган с важной ролью в поддержке гомеостаза [10]. Участие ЖТ в углеводном и липидном обменах, обеспечивающих энергообмен, связывают и со способностью ее иммунных клеток синтезировать адипокины [11]. Адипокины — сигнальные молекулы ЖТ, участвующие в регуляции основных обменных процессов [12]. При ожирении ЖТ становится дисфункциональной, развивается дисбаланс адипокинов, создавая провоспалительную, гиперлипидемическую и резистентную к инсулину среду, которая способствует развитию СД 2 типа [13]. В то же время аналогичные особенности, возникающие в результате дисфункции ЖТ, способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний за счет механизмов, которые могут усиливаться при СД 2 типа [14, 15]. Благодаря этим свойствам ЖТ представляет

интерес с позиции возможного фармакологического воздействия на риск развития инсулинрезистентности (ИР), СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Вместе с тем в последнее время появились данные о способности метформина регулировать метаболизм адипоцитов, поэтому оценка его возможного влияния на выработку адипокинов ЖТ особенно перспективна.

Целью работы является обобщение данных по исследованию возможных эффектов метформина на гормональную активность ЖТ. В настоящем обзоре рассматриваются ключевые эффекты метформина, как позитивные, так и негативные, в отношении ЖТ.

Метформин и основной механизм его влияния на метаболизм адипоцитов

Большинство метаболических эффектов метформина реализуется за счет усиления активации АМФ-активированной протеинкиназы (АМРК) [16].

АМРК, играющая ключевую роль в поддержании клеточного энергетического гомеостаза, представляет собой гетеротримерный комплекс, который состоит из α -каталитической, β -каркасной и γ -регуляторной субъединиц [17]. Каждая субъединица имеет несколько изоформ, для α - и β -субъединиц есть две изоформы ($\alpha 1$ и $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\beta 2$), тогда как γ -субъединица представлена тремя изоформами ($\gamma 1$, $\gamma 2$ и $\gamma 3$). Их сочетание дает 12 различных вариантов фермента. Такой разнообразный изоформный состав подразумевает различные функциональные свойства, а также тканеспецифичность и внутриклеточную локализацию. В настоящее время истинный смысл подобной вариабельности АМРК до конца не изучен [18]. В ЖТ $\alpha 1$ -каталитическая субъединица является преобладающей экспрессируемой изоформой и составляет основную часть активности АМРК [19]. Наиболее важная субъединица АМРК — γ -субъединица, она выполняет сложную функцию в роли датчика уровня АМФ в клетке.

Активация АМРК происходит по двум путям. Первый — АМФ-независимый путь активации за счет фосфорилирования активирующими киназами (АМРКК). Второй путь — аллостерическая активация, опосредуется взаимодействием γ -субъединицы фермента с АМФ. Эти пути взаимозависимы, так как связывание АМФ с γ -субъединицей АМРК вызывает конформационное изменение, которое способствует фосфорилированию остатка треонина в положение 172 в α -субъединице его основной киназой — киназой печени В1 (LKB1) [20]. Увеличение уровня

АМФ наблюдается при энергетическом стрессе, характеризующемся повышенным потреблением АТФ (физические упражнения, пролиферация клеток и т.д.) или уменьшением продукции АТФ (окислительный стресс, гипоксия). Внутриклеточный уровень АМФ является чрезвычайно чувствительным индикатором снижения энергетического потенциала клетки [21, 22].

АМРК также может напрямую фосфорилироваться по Thr172 с помощью киназы, фосфорилирующей Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую протеинкиназу-2 (САМКК2) в ответ на изменения внутриклеточного кальция, как это происходит после стимуляции метаболическими гормонами, включая адипонектин и лептин [20].

После активации АМРК фосфорилирует основные ферменты наиболее значимых метаболических путей, а также транскрипционные факторы, обеспечивающие долгосрочные регуляторные эффекты. В совокупности это увеличивает окислительное фосфорилирование, аутофагию, поглощение и метаболизм глюкозы, уменьшает синтез жирных кислот (ЖК), холестерина, белков и рибосомальных РНК, рост и пролиферацию клеток [23].

Метформин в ЖТ увеличивает активность АМРК посредством стимулирования фосфорилирования АМРК α по Thr172 и субстрата АМРК, ацетил-СоА-карбоксилазы, по остатку серина 80 [23], а также путем ингибирования комплекса I дыхательной цепи митохондрий, приводя к увеличению отношения АМФ/АТФ в клетке [24].

В экспериментальных исследованиях, как на животных, так и на клеточных культурах, установлено, что метформин усиливает экспрессию в бурой ЖТ разобщающего белка UCP-1, который является ключевым ферментом адаптивного термогенеза. Предполагают, что активация этого фермента метформином способствует уменьшению количества висцерального жира [25].

Метформин и углеводный обмен в адипоцитах

В настоящее время механизм влияния метформина на интенсивность поглощения глюкозы в адипоцитах до конца не изучен. Исследования *in vitro* показали, что поглощение глюкозы в ЖТ либо увеличивается [26], либо остается неизменным после лечения метформином [27, 28].

ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 — два основных переносчика глюкозы в ЖТ. Метформин не влияет на экспрессию ГЛЮТ-1 и его содержание на плазматической мембране адипоцитов, но увеличивает уровень мРНК ГЛЮТ-4 и бел-

ка ГЛЮТ-4 как во внутриклеточных везикулах (фракция HSP), так и на плазматической мембране. Однако воздействие препарата в течение 10 недель на адипоциты 3T3-L1 или биоптаты ЖТ пациентов с СД 2 типа не влияло на содержание ГЛЮТ-4.

Инсулин фосфорилирует субстрат АКТ-киназы (Akt/AS160), что является решающим этапом в транслокации ГЛЮТ-4 на плазматическую мембрану. Метформин не изменяет ни базальное, ни инсулин-зависимое фосфорилирование AS160, т.е. усиливает поглощение глюкозы независимо от классического пути Akt/AS160. Экспрессия неактивной субъединицы AMPK α 1 подавляет индуцированную метформином транслокацию ГЛЮТ-4, демонстрируя тем самым, что активация AMPK участвует в механизме его влияния на метаболизм глюкозы [26].

Имеются многочисленные исследования, посвященные роли AMPK в поглощении глюкозы жировыми клетками. Большинство из них подтверждает, что AMPK подавляет инсулин-зависимый транспорт глюкозы в клетку, не затрагивая ключевые молекулы инсулинового сигнального каскада, включающие инсулиновый рецептор, белок IRS1 (инсулинорецепторный субстрат 1), фосфатидилинозитол-3-киназу и АКТ-киназу (она же протеинкиназа B) [29].

В 3T3-L1-адипоцитах, обработанных метформином в течение 24–48 ч, ингибировалась стимуляция переноса глюкозы инсулином вследствие высокого уровня базального поглощения [30]. Аналогично адипоциты подкожной и висцеральной ЖТ человека, инкубированные в течение 24 ч с метформином, характеризовались усилением поглощения глюкозы независимо от инсулина [31].

Для полного понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния метформина на углеводный обмен, необходимы дополнительные исследования.

Метформин и липидный обмен в адипоцитах

Влияние метформина на липидный обмен противоречиво. Метформин, как было отмечено выше, активирует AMPK, которая в свою очередь фосфорилирует и инактивирует ацил-Со-А-карбоксилазу, что ограничивает скорость синтеза ЖК. Точная функция AMPK при липолизе, однако, неясна, существуют исследования, в которых ее активация повышает уровень ферментов, связанных с окислением жиров, таких как ацил-Со-А-синтетаза (ACSL), карнитинпальмитоилтрансфераза-1 (CPT1) и ацил-Со-А-дегидрогеназа [25, 32].

ACSL опосредует превращение ЖК в ацил-СоА и, в частности, направляет их в митохондрии через систему CPT1. CPT1 расположен на внешней мембране митохондрий. Этот фермент катализирует перенос ацильной группы от молекулы ацил-СоА ЖК с длинной углеводородной цепью на молекулу карнитина с образованием ацилкарнитина и свободной молекулы СоА. Ацилкарнитин переносится в митохондриальный матрикс с помощью транспортера карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (CACT). Оказавшись внутри митохондрий, ацилкарнитин превращается в ацил-СоА с помощью CPT2, расположенной на внутренней стороне митохондриальной мембраны. Существует три изоформы CPT1 – CPT1A, CPT1B и CPT1C. Наибольшая экспрессия CPT1B наблюдается в бурой ЖТ, скелетных мышцах, сердце, яичках, в то время как CPT1A преобладает в других тканях, таких как печень, почки, легкие, яичники, селезенка, мозг, кишечник, поджелудочная железа, белая ЖТ (человека, крыс). CPT1C, по-видимому, экспрессируется исключительно в нейронах и яичках. CPT1A и CPT1B участвуют в регуляции потока ЖК в митохондрии [33].

Есть исследования, в которых отмечено, что использование метформина, напротив, приводило к значительному снижению содержания CPT1A в белой ЖТ, в то время как уровень CPT1B не изменялся; в бурой ЖТ уменьшалось содержание CPT1B и CPT2 [33]. При этом стоит отметить, что мобилизация свободных ЖК из ЖТ в кровоток в основном зависит от липолиза триглицеридов в адипоцитах. Катехоламины являются основными гормонами, которые управляют липолизом посредством увеличения клеточной продукции цАМФ и активации цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) и митоген-активируемой протеинкиназы 1/2 (МАРК1/2). Метформин ингибирует стимулированный изопротеренолом липолиз, ослабляя высвобождение свободных ЖК и глицерина из адипоцитов за счет снижения выработки клеточного цАМФ и активности PKA, МАРК 1/2, а также уменьшая фосфорилирование перилипина. Кроме того, метформин подавляет активность гормончувствительной липазы в адипоцитах посредством снижения внутриклеточного уровня цАМФ, но не влияет на транслокацию липазы от цитозоля к липидным каплям в адипоцитах. Это доказывает, что препарат действует на адипоциты, подавляя реакцию липолиза на катехоламины. Учитывая эти данные, предполагается, что часть антигипергликемического эффекта метформина обусловлена уменьшением высвобождения свободных ЖК из ЖТ, что приводит к снижению их концентрации в крови и может восстанавливать чувствительность к инсулину [34].

Метформин и адипокины

Лептин

Лептин – это гормон, производимый адипоцитами, а также энтероцитами тонкого кишечника, потенцирующий отрицательный энергетический баланс за счет снижения аппетита [35]. Лептин действует, прежде всего, на вентромедиальное и дугобразное ядра области серого бугра в гипоталамусе. При этом лептиновые рецепторы есть и во многих клетках других органов, что обеспечивает его периферическое действие. Гормон повышает чувствительность клеток печени и мышечной ткани к действию инсулина. Избыток лептина на фоне ожирения ведет к подавлению секреции инсулина, ингибирует действие инсулина на клетки печени, способствует развитию инсулинрезистентности. У чувствительных к гормону индивидуумов лептин подавляет биосинтез инсулина и его секрецию β -клетками поджелудочной железы. При этом инсулин стимулирует секрецию лептина из ЖТ. В условиях гиперлептинемии и резистентности к гормону, возникающей при ожирении и СД 2 типа, его ингибирующее влияние на синтез и секрецию инсулина β -клетками снижается, что приводит к гиперинсулинемии и усилению инсулиновой резистентности. Лептин стимулирует глюконеогенез в печени и усиливает чувствительность гепатоцитов к действию инсулина через печеночную ветвь блуждающего нерва. В условиях периферической гиперлептинемии нарушен транспорт гормона через гематоэнцефалический барьер и его центральные регуляторные эффекты ослаблены.

M.I. Saad et al. показали, что применение метформина у крыс с ожирением и СД 2 типа сопровождалось не только нормализацией содержания глюкозы в крови, но и снижением сыровоточной концентрации лептина [36]. Влияние препарата на секрецию лептина изолированными адипоцитами дозозависимо: усиливает в дозе 0,5 мМ и снижает в дозах от 1 до 20 мМ. Ингибирование секреции лептина метформином при повышении концентрации последнего связано с усилением анаэробного окисления глюкозы до лактата. Развитие лактоацидоза является серьезным побочным эффектом при лечении метформином. При использовании препарата в более низкой дозе имеет место аэробное окисление глюкозы, и секреция лептина адипоцитами при этом увеличивается [37]. Применение метформина у крыс с экспериментальным и генетическим моделированием резистентности к лептину сопровождалось восстановлением чувствительности к гормону [38]. В дополнение к изменению чувствительности к лептину, метформин

также усиливает аноректический эффект экзогенного лептина у крыс без ожирения, повышая экспрессию и количество рецепторов гормона в гипоталамусе [39]. Эффективность метформина в восстановлении чувствительности к лептину может быть многофакторной и включать усиление его транспорта через гематоэнцефалический барьер, повышение экспрессии рецептора лептина и/или индукцию сигнального пути STAT3/POMC (STAT3 – транскрипционный фактор из семейства белков STAT, ответственный за экспрессию регулирующих пищевое поведение STAT3-зависимых генов).

Результаты исследований по влиянию метформина на содержание лептина противоречивы и неоднозначны. Так, лечение метформином диспропорционально снижает циркулирующие уровни лептина в сыворотке крови у людей как с ожирением, так и без него [40, 41]. Также применение препарата у женщин с поликистозом яичников приводило к уменьшению концентрации гормона в сыворотке крови [42]. S. Ida et al., напротив, в своем метаанализе двенадцати клинических исследований показали отсутствие существенной разницы в концентрации лептина в сыворотке крови у больных СД 2 типа, получавших метформин, и у лиц группы контроля; более того, лечение пациентов метформином не сопровождалось снижением уровня гормона [43]. Вместе с тем авторами продемонстрирована достоверная разница в содержании лептина у больных, получавших метформин, по сравнению с пациентами, получавшими другие пероральные антидиабетические препараты.

Исследование эффектов метформина на продукцию лептина клеточной культурой адипоцитов бурой ЖТ продемонстрировало устойчивое ингибирование его секреции. Постоянная обработка адипоцитов в течение 12 дней подавляла секрецию лептина на 35 и 75 % при дозе 0,5 и 1 ммоль/л метформина соответственно ($p < 0,01$). Данное снижение не связано с изменениями дифференцировки адипоцитов и было обратимым после удаления лекарственного средства. Фармакологическое ингибирование фермента Erk1/2 MAP-киназы предотвращало отрицательный эффект, индуцированный метформином, на секрецию лептина [44].

Таким образом, метформин способен не только непосредственно подавлять выработку лептина адипоцитами, но и повышать чувствительность его рецепторов и проницаемость для него гематоэнцефалического барьера, потенцируя основные анорексигенные эффекты препарата. Однако противоречивые результаты по влиянию метформина на сыровоточную концентрацию лептина подтверждают необходимость дальнейших исследований.

Адипонектин

Адипонектин является адипокином, который регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффект, подавляя адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и оказывая тормозящее влияние на обусловленную ростовым фактором пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [45]. Рецепторы адипонектина на клетках-мишенях сопряжены с активацией АМПК. Его уровень снижается на фоне ожирения и СД 2 типа [46]. Ожидалось, что лечение метформинем на фоне подавления прибавки массы тела и снижения гиперинсулинемии будет способствовать росту концентрации адипонектина. Однако полученные результаты также достаточно противоречивы. Так, в ряде исследований содержание гормона у людей, которым при различных заболеваниях назначался метформин, не зависло от его приема [47, 48], другие работы, напротив, свидетельствуют о повышении его уровня на фоне лечения [49, 50].

Н. Fujita et al. исследовали влияние метформина на концентрацию адипонектина в сыворотке крови и его синтез в ЖТ у мышей db/db. После четырех недель лечения достоверного прироста концентрации гормона в основной группе по сравнению с группой контроля не наблюдалось ни в крови, ни в ЖТ [51]. Применение метформина не оказывало существенного влияния на уровень мРНК адипонектина как в культуре адипоцитов, так и в сыворотке крови [52]. Эффект препарата по подавлению секреции и экспрессии гормона ассоциируют со снижением митохондриальной активности и активацией АМПК [53]. В то же время есть данные, что метформин *in vitro* увеличивает экспрессию и секрецию адипонектина в образцах ЖТ человека [54]. Установлено, что метформин повышает экспрессию рецептора адипонектина в ЖТ, скелетной мускулатуре, печени и брыжечных артериях крыс ZDF [55, 56].

Другие исследования показали, что адипонектин, возможно, оказывает такое же физиологическое влияние на метаболизм липидов и глюкозы, что и метформин. Повышение концентрации метформина в крови после лечения может привести к подавлению синтеза гормона в ЖТ, независимо от влияния на массу тела и снижение гиперинсулинемии. Полученные данные демонстрируют, что адипонектин не участвует в механизме, посредством которого прием метформина повышает чувствительность к инсулину. Поэтому антидиабетическая терапия данным препаратом, возможно, не влияет на уровень гормона в циркулирующей крови и

ЖТ. Противоречивые данные указывают на необходимость дальнейшего исследования эффекта метформина на продукцию адипонектина.

Резистин

Существует предположение, что резистин, первоначально описанный как гормон, специфичный для адипоцитов, является важным связующим звеном между ожирением, инсулинрезистентностью и СД. Однако до сих пор не доказано, что повышение концентрации резистина играет критическую роль в развитии резистентности к инсулину. У людей помимо адипоцитов резистин содержится в клетках селезенки и костного мозга, макрофагах, мононуклеарных лейкоцитах [57]. Метформин регулирует экспрессию гена резистина в ЖТ, что было продемонстрировано на мышцах с ожирением и/или СД 2 типа [58]: прием препарата в течение четырех недель увеличивал ее на 66 % в сравнении с контрольной группой, причем показатели гиперинсулинемии были достоверно меньше в группе, получавшей метформин. Эти данные в совокупности позволяют предположить, что экспрессия резистина может быть подавлена при гиперинсулинемии и что метформин может ее активировать посредством улучшения чувствительности к инсулину при ожирении. Исследования, проведенные на людях, напротив, указывали на снижение уровня резистина на фоне приема метформина [59, 60]. Противоречивость полученных результатов указывает на необходимость более детального изучения этого вопроса.

Метформин и грелин

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, в основном синтезируемый P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Низкий уровень экспрессии грелина наблюдается и в других тканях, включая гипофиз, гипоталамус (дугообразное ядро и паравентрикулярное ядро), кору надпочечников, почки, легкие, плаценту, островковые клетки поджелудочной железы и тонкий кишечник [61]. Грелин действует через рецептор, усиливающий секрецию гормона роста типа 1a (GHSR-1a), и регулирует широкий спектр физиологических функций: участвует в контроле аппетита и энергетического баланса, регуляции углеводного и липидного обменов, обладает кардиопротекторным эффектом и оказывает антиатрофическое действие на мышцы [62].

Большинство исследований *in vitro* посвящено оценке медикаментозного воздействия на P/D1-

клетки, так как основным источником грелина служат клетки слизистой оболочки желудка. Недавно обнаружено, что препарат AICAR (аналог АМР, способный стимулировать АМПК) может ингибировать секрецию грелина, и можно предположить, что метформин обладает схожим эффектом. Действительно, последний значительно уменьшал секрецию грелина и продуцирование мРНК прогрелина в клеточной культуре слизистой оболочки желудка, а также повышал уровень фосфорилированной АМПК [63]. Данные результаты показывают, что метформин непосредственно ингибирует выработку и секрецию грелина P/D1-клетками желудка через АМПК.

В то же время результаты исследований *in vivo* не так однозначны. Так, M.P. Doogue et al. показали, что лечение метформином в течение шести недель привело к значительному увеличению концентрации грелина в плазме крови 18 пациентов с СД 2 типа, т.е. влияние препарата на аппетит вряд ли опосредовано грелином [64]. Данные этого исследования согласуются с результатами C. Schöfl et al., в которых применение метформина у инсулинрезистентных женщин с синдромом поликистозных яичников показало повышение уровня грелина в плазме крови [65]. P.J. English et al. провели сравнение групп лиц, получавших ($n = 10$) и не получавших ($n = 11$) метформин, измеряя уровень грелина в плазме после стандартного приема пищи, и не обнаружили различий в концентрации грелина перед приемом пищи и в продолжительности ее постпрандиального снижения [66]. Однако I. Kusaka et al. получили противоположные результаты при проведении внутригруппового сравнения динамики изменения концентрации грелина при применении метформина на фоне теста толерантности к глюкозе. У 33 испытуемых с СД 2 типа после четырех месяцев лечения метформином уровень грелина натощак был таким же, как в группе контроля, но наблюдалось его выраженное снижение на 30, 60 и 120 мин теста [67].

Наличие противоречивых данных указывает на необходимость дальнейшего исследования влияния метформина на секрецию грелина.

Заключение

Возможность фармакологически воздействовать на эндокринную активность ЖТ открывает широкие перспективы для медицины. Среди препаратов, заслуживающих пристального внимания и дальнейшего изучения, центральное место занимает метформин, который способен не только эффективно управлять гликемией, но и снижать кардиоваскулярные риски. Метфор-

мин оказывает влияние на секрецию множества гистогормонов, среди которых адипонектин, лептин, грелин, резистин. Адипокины и гастроинтестинальный гормон грелин самостоятельно и во взаимодействии с инсулином, а также с другими регуляторными системами на разных уровнях контролируют метаболизм углеводов и липидов. Нарушение этих регуляторных механизмов лежит в основе развития многих патологических состояний, среди которых ожирение, СД 2 типа. Селективная модуляция эндокринной функции ЖТ метформином может позволить предотвращать развитие и прогрессирование ассоциированных с ожирением и СД 2 типа сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза. Однако результаты исследований влияния метформина на метаболизм ЖТ, опубликованные до настоящего времени, в значительной степени основаны на исследовании его действия в изолированных адипоцитах грызунов или клетках, которые были дифференцированы в адипоциты *in vitro*. Это накладывает ряд ограничений в понимании изучаемого вопроса. Кроме того, четко не определены дозозависимые эффекты метформина, исследования были ограничены по времени, в среднем 4–6 недель, при этом не всегда учитывался тип ЖТ, взятой для исследования. В целом, полученные на настоящий момент данные указывают на перспективность изучаемой проблемы как в теоретическом, так и практическом аспекте.

Список литературы / References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. P. 1112. ISBN 978-5-9704-6054-2 (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2011. С. 1112. ISBN 978-5-9704-6054-2
2. Ametov A.S., Kozedubova I.V. The role and place of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Consilium Medicum*, 2006; 8 (9): 23–26. (In Russ.) Аметов А.С., Козедубова И.В. Роль и место метформина в лечении сахарного диабета типа 2. *Consilium Medicum*, 2006; 8 (9): 23–26.
3. Horakova O., Kroupova P., Bardova K., Buresova J., Janovska P., Kopecky J., Rossmeisl M. Metformin acutely lowers blood glucose levels by inhibition of intestinal glucose transport. *Sci. Rep.*, 2019; 9 (1): 6156. doi:10.1038/s41598-019-42531-0
4. LaMoia T.E., Butrico G.M., Kalpage H.A., Goedeker L., Hubbard B.T., Vatner D.F., Gaspar R.C., Zhang X.M., Cline G.W., Nakahara K., Woo S., Shimada A., Hüttemann M., Shulman G.I. Metformin, phenformin, and galegine inhibit complex IV activity and reduce glycerol-derived gluconeogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2022; 119 (10): e2122287119. doi: 10.1073/pnas.2122287119

5. van Stee M.F., de Graaf, A.A., Groen A.K. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17 (1): 94. doi:10.1186/s12933-018-0738-4
6. Prattichizzo F., Giuliani A., Mensà E., Sabbatinelli J., Nigris V.D., Rippon M.R., Sala L.L., Procopio A.D., Olivieri F., Ceriello A. Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. *Ageing. Res. Rev.*, 2018; 48: 87–98. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.003
7. Bai B., Chen H. Metformin: A novel weapon against inflammation. *Front. Pharmacol.*, 2021; 12: e622262. doi: 10.3389/fphar.2021.622262
8. Liu W., Wang Y., Luo J., Liu M., Luo Z. Pleiotropic Effects of Metformin on the Antitumor Efficiency of Immune Checkpoint Inhibitors. *Front. Immunol.*, 2021; 11: e586760. doi: 10.3389/fimmu.2020.586760
9. Driver C., Bamitale K.D.S., Kazi A., Olla M., Nyane N.A., Owira P.M.O. Cardioprotective Effects of Metformin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2018; 72 (2): 121–127. doi: 10.1097/FJC.0000000000000599
10. Feng X., Chen W., Ni X., Little P.J., Xu S., Tang L., Weng J. Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis. *Front. Immunol.*, 2021; 12: e682853. doi: 10.3389/fimmu.2021.682853
11. Khan M., Joseph F. Adipose Tissue and Adipokines: The Association with and Application of Adipokines in Obesity. *Scientifica (Cairo)*, 2014; 2014: e328592. doi:10.1155/2014/328592
12. Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V., Gruzdeva O.V. The genetic profile and the secret of adipocytes of visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*, 2017; 6 (3): 155–165. (In Russ.) Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2017; 6 (3): 155–165. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165
13. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A., Beguinot F., Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (9): 2358. doi: 10.3390/ijms20092358
14. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2020; 7: 22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022
15. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G., Fanasikova E.V., Karetnikova V.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with ischemic heart disease. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2017; 163 (5): 608–611. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г., Фанасикова Е.В., Каретникова В.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, 2017; 163 (5): 608–611. doi: 10.1007/s10517-017-3860-5
16. Agius L., Ford B.E., Chachra S.S. The Metformin Mechanism on Gluconeogenesis and AMPK Activation: The Metabolite Perspective. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (9): 3240. doi: 10.3390/ijms21093240
17. Steinberg G.R., Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019; 18: 527–551. doi: 10.1038/s41573-019-0019-2
18. Novikova D.S., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G. AMP-activated protein kinase: Structure, function, and role in pathological processes. *Biochemistry (Moscow)*, 2015; 80: 127–144. doi: 10.1134/S0006297915020017
19. Wang Q., Sun J., Liu M., Zhou Y., Zhang L., Li Y. The New Role of AMP-Activated Protein Kinase in Regulating Fat Metabolism and Energy Expenditure in Adipose Tissue. *Biomolecules*, 2021; 11 (12): 1757. doi: 10.3390/biom11121757
20. Hardie D.G. Perspectives in Diabetes AMPK: A Target for Drugs and Natural Products With Effects on Both Diabetes and Cancer. *Diabetes*, 2013; 62 (7): 2164–2172. doi: 10.2337/db13-0368
21. Garcia D., Shaw R.J. AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance. *Molecular. Cell.*, 2017; 66 (6): 789–800. doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.032Get
22. Yan Y., Zhou X.E., Xu H.E., Melcher K. Structure and Physiological Regulation of AMPK. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19 (11): 3534. doi: 10.3390/ijms19113534
23. Boyle J.G., Logan P.J., Jones G.C., Small M., Sattar N.J., Connell M.C., Cleland S.J., Salt I.P. AMP-activated protein kinase is activated in adipose tissue of individuals with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised glycaemia-controlled crossover study. *Diabetologia*, 2011; 54: 1799–1809. doi: 10.1007/s00125-011-2126-4
24. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 2017; 60: 1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
25. Tokubuchi I., Tajiri Y., Iwata S., Hara K., Wada N., Hashinaga T., Nakayama H., Mifune H., Yamada K. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One*, 2017; 12 (2): e0171293. doi: 10.1371/journal.pone.0171293
26. Grisouard J., Timper K., Radimerski T.M., Frey D.M., Peterli R., Kola B., Korbonits M., Herrmann P., Krähenbühl S., Zulewski H., Keller U., Müller B., Christ-Crain M. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 2010; 80 (11): 1736–1745. doi: 10.1016 / j.bcp.2010.08.021
27. Ciaraldi T.P., Kong A.P., Chu N.V., Kim D.D., Baxi S., Loviscach M., Plodkowski R., Reitz R., Caulfield M., Mudaliar S., Henry R.R. Regulation of Glucose Transport and Insulin Signaling by Troglitazone or Metformin in Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes*, 2002; 51 (1): 30–36. doi: 10.2337/diabetes.51.1.30

28. Pedersen O., Nielsen O.H., Bak J., Richelsen B., Beck-Nielsen H., Sørensen N.S. The Effects of Metformin on Adipocyte Insulin Action and Metabolic Control in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes UK*, 1989; 6 (3): 249–256. doi: 10.1111/j.1464-5491.1989.tb01156.x
29. Habegger K.M., Hoffman N.J., Ridenour C.M., Brozinick J.T., Elmendorf J.S. AMPK Enhances Insulin-Stimulated GLUT4 Regulation via Lowering Membrane Cholesterol. *Endocrinology*, 2012; 153 (5): 2130–2141. doi: 10.1210 / en.2011-2099
30. Gaidhu M.P., Fediuc S., Ceddia R.B. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside-induced AMP-activated protein kinase phosphorylation inhibits basal and insulin-stimulated glucose uptake, lipid synthesis, and fatty acid oxidation in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281 (36): 25956–25964. doi:10.1074/jbc.m602992200
31. Fischer M., Timper K., Radimerski T., Dembinski K., Frey D.M., Zulewski H., Keller U., Müller B., Christ-Crain M., Grisouard J. Metformin induces glucose uptake in human preadipocyte-derived adipocytes from various fat depots. *Diabetes Obes. Metab.*, 2010; 12: 356–359. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01169.x
32. Karise I., Bargut T.C., del Sol M., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 111: 1156–1165. doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.021
33. Carpentier A.C., Blondin D.P., Virtanen K.A., Richard D., Haman F., Turcotte É.E. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2018; 9: 447. doi: 10.3389/fendo.2018.00447
34. Yuan T., Li J., Zhao W.G., Sun W., Liu S.N., Liu Q., Fu Y., Shen Z.F. Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2019; 11: 96. doi: 10.1186/s13098-019-0490-2
35. Izquierdo A.G., Crujeiras A.B., Casanueva F.F., Carreira M.C. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*, 2019; 11 (11): 2704. doi: 10.3390/nu11112704
36. Saad M.I., Kamel M.A., Hanafi M.Y. Modulation of Adipocytokines Production and Serum NEFA Level by Metformin, Glimepiride, and Sitagliptin in HFD/STZ Diabetic Rats. *Biochem. Res. Int.*, 2015; 2015: 138134. doi: 10.1155/2015/138134
37. Mueller W.M., Stanhope K.L., Gregoire F., Evans J.L., Havel P.J. Effects of Metformin and Vanadium on Leptin Secretion from Cultured Rat Adipocytes. *Obesity Research.*, 2000; 8 (7): 530–539. doi: 10.1038/oby.2000.66
38. Kim Y.W., Kim J.Y., Park Y.H., Park S.Y., Won K.C., Choi K.H., Huh J.Y., Moon K.H. Metformin Restores Leptin Sensitivity in High-Fat-Fed Obese Rats With Leptin Resistance. *Diabetes*, 2006; 55 (3): 716–724. doi: 10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0917
39. Aubert G., Mansuy V., Voirol M.J., Pellerin L., Pralong F.P. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*, 2011; 60 (3): 327–334. doi: 10.1016/j.metabol.2010.02.007
40. Glueck C.J., Fontaine R.N., Wang P., Subbiah M.T., Weber K., Illig E., Streicher P., Sieve-Smith L., Tracy T.M., Lang J.E., McCullough P. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism*, 2001; 50 (7): 856–861. doi: 10.1053/meta.2001.24192
41. Fruehwald-Schultes B., Oltmanns K.M., Toschek B., Sopke S., Kern W., Born J., Fehm H.L., Peters A. Short-term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men. *Metabolism*, 2002; 51 (4): 531–536. doi: 10.1053/meta.2002.31332
42. Adeniji A.A., Essah P.A., Nestler J.E., Cheang K.I. Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J. Womens Health (Larchmt)*, 2016; 25 (6): 638–645. doi: 10.1089/jwh.2015.5418
43. Ida S., Murata K., Kaneko R. Effects of metformin treatment on blood leptin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes*, 2017; 9 (5): 526–535. doi: 10.1111/1753-0407.12445
44. Klein J., Westphal S., Kraus D., Meier B., Perwitz N., Ott V., Fasshauer M., Klein H.H. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. *J. Endocrinol.*, 2004; 183: 299–307. doi: 10.1677/joe.1.05646
45. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114 (12): 1752–1761. doi: 10.1172/jci21625
46. Liu W., Zhou X., Li Y., Zhang S., Cai X., Zhang R., Gong S., Han X., Ji L. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Medicine*, 2020; 99 (6): e19052. doi: 10.1097/MD.00000000000019052
47. Tarkun I., Dikmen E., Cetinarlan B., Cantürk Z. Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. Cytokine Netw.*, 2010; 21 (4): 272–277. doi: 10.1684/ecn.2010.0217
48. Sofer E., Boaz M., Matas Z., Mashavi M., Shargorodsky M. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism*, 2011; 60 (9): 1278–1284. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.011
49. Duan X., Zhou M., Zhou G., Zhu Q., Li W. Effect of metformin on adiponectin in PCOS: A meta-analysis and a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2021; 267: 61–67. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.022
50. Mather K.J., Funahashi T., Matsuzawa Y., Edelstein S., Bray G.A., Kahn S.E., Crandall J., Marcovina S., Goldstein B., Goldberg R. Adiponectin, Change in Adiponectin, and Progression to Diabetes

- in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 2008; 57 (4): 980–986. doi: 10.2337/db07-1419
51. Fujita H., Fujishima H., Koshimura J., Hosoba M., Yoshioka N., Shimotomai T., Morii T., Narita T., Kakei M., Ito S. Effects of antidiabetic treatment with metformin and insulin on serum and adipose tissue adiponectin levels in db/db mice. *Endocr. J.*, 2005; 52 (4): 427–433. doi: 10.1507/endocrj.52.427
 52. Huypens P., Quartier E., Pipeleers D., van de Casteele M. Metformin reduces adiponectin protein expression and release in 3T3-L1 adipocytes involving activation of AMP activated protein kinase. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 518 (2-3): 90–95. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.06.016
 53. Almabrouk T.A.M., Ugusman A.B., Katwan O.J., Salt I.P., Kennedy S. Deletion of AMPK α 1 attenuates the anticontractile effect of perivascular adipose tissue (PVAT) and reduces adiponectin release. *Br. J. Pharmacol.*, 2016; 174 (20): 3398–3410. doi: 10.1111/bph.13633
 54. Zulian A., Canello R., Girola A., Gilardini L., Alberti L., Croci M., Micheletto G., Danelli P., In-vitti C. *In vitro* and *in vivo* Effects of Metformin on Human Adipose Tissue Adiponectin. *Obes. Facts.*, 2011; 4 (1): 27–33. doi: 10.1159/000324582
 55. Metais C., Forcheron F., Abdallah P., Basset A., Carmine P.D., Bricca G., Beylota M. Adiponectin receptors: expression in Zucker diabetic rats and effects of fenofibrate and metformin. *Metabolism*, 2008; 57 (7): 946–953. doi: 10.1016/j.metabol.2008.02.010
 56. Schmid P.M., Resch M., Schach C., Birner C., Riegger G.A., Luchner A., Endemann D.H. Antidiabetic treatment restores adiponectin serum levels and APPL1 expression, but does not improve adiponectin-induced vasodilation and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013; 12: 46. doi: 10.1186/1475-2840-12-46
 57. Jamaluddin M.S., Weakley S.W., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2011; 165 (3): 622–632. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x
 58. Fujita H., Fujishima H., Morii T., Koshimura J., Narita T., Kakei M., Ito S. Effect of metformin on adipose tissue resistin expression in db/db mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 298 (3): 345–349. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02464-6
 59. Santo L., Teras L.R., Giles G.G., Weinstein S.J., Albanes D., Wang Y., Pfeiffer R.M., Lan Q., Rothman N., Birmann B.M., Colditz G.A., Pollak M.N., Purdue M.P., Hofmann J.N. Circulating resistin levels and risk of multiple myeloma in three prospective cohorts. *Br. J. Cancer.*, 2017; 117 (8): 1241–1245. doi: 10.1038/bjc.2017.282
 60. Gómez-Díaz R.A., Talavera J.O., Pool E.C., Ortiz-Navarrete F.V., Solórzano-Santos F., Mondragón-González R., Valladares-Salgado A., Cruz M., Aguilar-Salinas C.A., Wachter N.H. Metformin decreases plasma resistin concentrations in pediatric patients with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism*, 2012; 61 (9): 1247–1255. doi: 10.1016/j.metabol.2012.02.003
 61. Abdalla I.M.M. Ghrelin – Physiological Functions and Regulation. *Eur. Endocrinol.*, 2015; 11 (2): 90–95. doi: 10.17925/EE.2015.11.02.90
 62. Serrenho D., Santos S.D., Carvalho A.L. The Role of Ghrelin in Regulating Synaptic Function and Plasticity of Feeding-Associated Circuits. *Front. Cell. Neurosci.*, 2019; 13: 205. doi: 10.3389/fncel.2019.00205
 63. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L., Andrews Z.B., Anker S.D., Argente J., Batterham R.L., Benoit S.C., Bowers C.Y., Broglio F., Casanueva F.F., D'Alessio D., Depoortere I., Geliebter A., Ghigo E., Cole P.A., Cowley M., Cummings D.E., Dagher A., Diano S., Dickson S.L., Diéguez C., Granata R., Grill H.J., Grove K., Habegger K.M., Heppner K., Heiman M.L., Holsen L., Holst B., Inui A., Jansson J.O., Kirchner H., Korbonits M., Laferrère B., LeRoux C.W., Lopez M., Morin S., Nakazato M., Nass R., Perez-Tilve D., Pfluger P.T., Schwartz T.W., Seeley R.J., Sleeman M., Sun Y., Sussel L., Tong J., Thorner M.O., van der Lely A.J., van der Ploeg L.H., Zigman J.M., Kojima M., Kangawa K., Smith R.G., Horvath T., Tschöp M.H. Ghrelin. *Molecular. Metabolism*, 2015; 4 (6): 437–460. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005
 64. Doogue M.P., Begg E.J., Moore M.P., Lunt H., Pemberton C.J., Zhang M. Metformin increases plasma ghrelin in Type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2009; 68 (6): 875–882. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03372.x
 65. Schöfl C., Horn R., Schill T., Hans W., Schlösser H.W., Müller M.J., Brabant C. Circulating Ghrelin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87 (10): 4607–4610. doi: 10.1210/jc.2002-020505
 66. English P.J., Ashcroft A., Patterson M., Dovey T.M., Halford J.C.G., Harrison J., Eccleston D., Bloom S.R., Ghate M.A., Wilding J.P.H. Metformin prolongs the postprandial fall in plasma ghrelin concentrations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2006; 23: 299–303. doi: 10.1002/dmrr.681
 67. Kusaka I., Nagasaka S., Horie H., Ishibashi S. Metformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008; 10: 1039–1046. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00857.x

Сведения об авторах:

Ольга Викторовна Груздева, д-р мед. наук, доцент, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза ОЭМ, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-7780-829X, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Евгения Евгеньевна Бычкова, лаборант-исследователь, лаборатория исследований гомеостаза ОЭМ, Кемерово, Россия, 8-923-472-18-72, ORCID: 0000-0002-0500-2449, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Юлия Александровна Дылева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-6890-3287, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Gruzdeva, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory for homeostasis research, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-7780-829X, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Evgeniya E. Bychkova, research assistant, laboratory for homeostasis research, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-0500-2449, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Julia A. Dyleva, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory for homeostasis research, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-6890-3287, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Статья поступила 17.05.2022

После доработки 02.07.2022

Принята к печати 12.08.2022

Received 17.05.2022

Revision received 02.07.2022

Accepted 12.08.2022

