

Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность

¹Кравчук Е.Н., ^{1,2}Галагудза М.М.

¹ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург
(директор — академик РАМН Е.В. Шляхто)

²ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
(и. о. ректора — академик РАМН С.Ф. Багненко)

Сахарный диабет (СД) является одной из основных причин смертности в современном обществе, в первую очередь из-за развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим в настоящее время ведется активный поиск фармакологических препаратов, влияющих не только на уровень гликемии, но и на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с сочетанием СД 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца. В последние годы показано, что наиболее часто применяемый препарат из группы бигуанидов метформин, кроме основного сахароснижающего эффекта, обладает другими плейотропными эффектами: положительным влиянием на гемореологию и сосудистый тонус, свертывающую систему крови, окислительный стресс, липидный спектр, а также имеет противоишемическое действие. В настоящем обзоре обсуждаются результаты клинических и экспериментальных исследований, посвященных оценке кардио- и вазопротективных эффектов метформина, а также анализируются молекулярные механизмы этих эффектов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, АМФ-активируемая протеинкиназа, ишемическая болезнь сердца

Metformin in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus: mechanism of action and clinical efficiency

¹Kravchuk E.N., ^{1,2}Galagudza M.M.

¹V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St-Petersburg, Russian Federation

²I.P. Pavlov State Medical University, St-Petersburg, Russian Federation

Diabetes mellitus is one of the leading causes of death in modern society, primarily due to its cardiovascular complications. This factor drives search for novel pharmacologic agents to affect not only glycemic levels, but also the cardiovascular prognosis in diabetic patients with ischemic heart disease. Recent studies demonstrate that aside from basic blood glucose lowering action, metformin shows beneficial influence on blood rheology and vascular tone, hemostasis, oxidative stress, lipid spectrum and delivers and an ant-ischemic effect. Here we review clinical and experimental evidence on cardio- and vasoprotective effects of metformin, highlighting their molecular mechanisms.

Keywords: diabetes mellitus type 2, metformin, AMP-activated protein kinase, ischemic heart disease

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения, так как приводит к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и высокой летальности [1]. В последние десять лет отмечается тенденция к увеличению числа больных СД, в основном за счет прироста числа пациентов с СД 2 типа (СД2). В 2000 г. число больных СД в мире составляло 171 млн (2,8% от общей численности популяции) [2]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 г. в мире насчитывается 285 млн больных СД, а по прогнозам менее чем через 20 лет это число возрастет до 439 млн [3]. По данным Государственного регистра больных СД, в России на 1 января 2009 г. СД выявлен более чем у 3 млн человек; из них 2,7 млн страдают СД2. В то же время, данные

эпидемиологических исследований показывают, что истинная численность больных СД в России превышает официально зарегистрированную в 3–4 раза и составляет около 9–10 млн человек [4].

У больных СД2 в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции, регистрируется ишемическая болезнь сердца (ИБС), в 6–10 раз выше риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в 4–7 раз выше риск ишемического инсульта и в 3–4 раза чаще развивается недостаточность кровообращения [5]. Кроме того, пациенты с СД2 имеют худший прогноз при цереброваскулярных заболеваниях и поражении периферических артерий [6]. Ранняя смертность, вызванная СД2 и связанная более чем в 75% случаев с сердечно-сосудистыми причинами, приводит к потере 12–14 лет жизни. СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологиче-

ских заболеваний, поэтому решение вопросов, связанных с профилактикой и лечением СД, поставлено во многих странах на государственный уровень [7, 8].

В связи с доказанным повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД2 исследование патогенетических связей между СД2 и ИБС на молекулярном уровне представляет собой одну из важных задач современной медицинской науки, решение которой может способствовать созданию новых методов профилактики и лечения СД. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы при СД2 связаны, в первую очередь, с развитием двух разновидностей повреждения сосудов в зависимости от их калибра – диабетической макро- и микроангиопатии. В патогенезе ишемического повреждения миокарда у больных СД2 играют роль оба указанных варианта сосудистых нарушений, однако ведущая роль в возникновении коронарной обструкции, безусловно, принадлежит диабетической макроангиопатии [9]. Последняя проявляется агрессивным течением атеросклероза коронарных артерий, характеризующимся более высокой частотой многососудистых поражений коронарного русла [10].

В качестве четырех основных пусковых факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД2 рассматриваются гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия и протромботическое состояние. Гипергликемия играет важнейшую роль в первичном повреждении сосудистой стенки, что создает условия для дальнейшего формирования и прогрессирования атеросклеротического процесса [11]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются мощными атерогенными факторами [12]. Особенности липидного спектра при СД2 характеризуются «липидной триадой», которая включает в себя увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [13, 14]. Для СД2 характерна активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза, обусловленная повышением концентрации прокоагулянтов, торможением фибринолитической системы, снижением атромбогенности сосудистой стенки и уменьшением активности эндогенных антикоагулянтов [15, 16].

Многообещающим направлением в терапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2 является исследование возможных кардио- и вазопротективных свойств сахароснижающих препаратов с коррекцией характерных для СД2 факторов риска. В настоящее время нет единых стандартов ведения больных с сочетанием СД2 и ИБС, а имеющиеся рекомендации посвящены препаратам, не влияющим на гликемический профиль. Центральное место среди сахароснижающих препаратов для лечения СД2 занимают бигуаниды. Согласно результатам исследований последних лет, сахароснижающий препарат из группы бигуанидов метформин (МФ) может обладать положительным влиянием на течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2. В настоящем обзоре обсуждаются результаты клинических и экспериментальных исследований, посвященных оценке

кардио- и вазопротективных эффектов МФ, а также анализируются молекулярные механизмы этих эффектов.

История применения бигуанидов для лечения СД

История использования бигуанидов в терапии СД2 охватывает несколько столетий. Еще в средние века в Южной и Восточной Европе для лечения СД применялась французская лилия (*Galega officinalis*), содержащая гуанидин, который уменьшал клинические проявления СД и, в частности, вызывал уменьшение или прекращение выделения сахара с мочой [17]. Однако в чистом виде гуанидин оказался весьма токсичным [18]. В 1918–1920 гг. были разработаны препараты – производные гуанидина, получившие название бигуаниды (синталин А и В), один из которых короткое время использовался в клинической практике, но был вскоре запрещен из-за токсического влияния на печень и наступления эры широкого использования инсулина [19, 20]. Интерес к бигуанидам возродился только в 1950-х годах. Большой вклад во внедрение бигуанидов в клиническую практику внес французский диабетолог Жан Стерн, исследовавший сахароснижающую активность МФ и нескольких аналогичных бигуанидов. Ж. Стерн был первым, кто попытался применить МФ для лечения СД2 у человека и опубликовал свои результаты в 1957 г. [21].

В 1956–1957 гг. были предложены современные препараты – бигуаниды: фенформин (фенэтилбигуанид), МФ (N,N-диметилбигуанид) и буформин (L-бутилбигуанид), которые обладают выраженным сахароснижающим действием.

Различие химического строения указанных выше препаратов из группы бигуанидов мало отражается на их фармакодинамическом эффекте, обуславливая лишь незначительные отличия в проявлении гипогликемической активности каждого из них. При этом МФ не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде, тогда как фенформин только на 50% экскретируется в неизменном виде, а остальная часть метаболизируется в печени [22]. Применение фенформина и буформина у больных СД2 сопровождалось развитием выраженного лактоацидоза с высокой частотой летальных исходов, в связи с чем эти два препарата не нашли широкого применения в клинической практике [23]. МФ стал доступен в Британском национальном формуляре в 1958 г. и начал впервые продаваться в Великобритании [24]. МФ стал широко использоваться в клинической практике с 70-х годов. Так, МФ был одобрен для лечения СД2 в Канаде в 1972 г. [25], а в США он вошел в клиническую практику в 1995 г. [26]. В настоящий момент МФ является единственным разрешенным для использования препаратом из группы бигуанидов.

Клинические исследования эффективности метформина

В течение нескольких прошедших десятилетий было проведено значительное количество исследований, под-

твердивших эффективность МФ не только в качестве сахароснижающего препарата, но и препарата, понижающего риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2.

В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано снижение общей смертности на 36% и смертности, связанной с СД2, инфарктом миокарда и инсультом соответственно на 42, 39 и 41% у больных СД2 с избыточной массой тела, получавших МФ в сравнении с пациентами, получавшими препараты сульфонилмочевины или инсулин при одинаковой степени компенсации углеводного обмена [27]. Исследование Prevention of Restenosis With Trilast and Its Outcomes (PRESTO) является крупнейшим проспективным рандомизированным исследованием, в котором проводилось длительное наблюдение за больными, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [28–30]. В исследование было включено 11 484 больных. При анализе их историй болезни было обнаружено, что 2772 из этих больных страдают СД. Специфическая терапия больных СД включала назначение препаратов сульфонилмочевины, МФ, тиазолидиндионов или инъекции инсулина. При этом 1110 больных получали МФ или его комбинацию с другими сахароснижающими препаратами, а у 887 больных в их сахароснижающей терапии МФ и тиазолидиндионы отсутствовали. Мультивариантное сравнение результатов ЧКВ у больных, получавших терапию препаратами, повышающими чувствительность клеток к инсулину (МФ + его комбинация с другими препаратами), и больных, не получавших этих препаратов, обнаружило достоверные различия между ними. Оказалось, что терапия МФ сопровождается достоверно более редким наступлением у больных СД летального исхода в отдаленном послеоперационном периоде и достоверно более редким развитием ИМ. Интересно, что достоверной разницы в частоте повторной реваскуляризации миокарда между этими группами больных отмечено не было.

Результаты исследования Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity (BIGRO) продемонстрировали, что применение МФ у 324 больных с абдоминальным ожирением сопровождалось более выраженным по сравнению с плацебо снижением массы тела, инсулина плазмы, общего холестерина и показателей фибринолиза [31].

Таким образом, в настоящее время имеется достаточное количество исследований, убедительно демонстрирующих снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 под действием бигуанидов. Этот феномен объясняется различными механизмами, часть из которых вторична по отношению к антигипергликемическому действию бигуанидов, а часть — не связана с ним и является результатом непосредственного воздействия данных препаратов на патогенетические факторы, способствующие развитию и прогрессированию ИБС. Потенциальные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием бигуанидов представлены на рис. 1. Ниже более под-

робно рассматриваются основные метаболические, кардио- и вазопротективные эффекты МФ как основного представителя данной группы препаратов.

Влияние метформина на углеводный обмен

В современных рекомендациях по лечению СД2 МФ является препаратом первого этапа медикаментозного лечения заболевания [32]. Монотерапия МФ позволяет снизить уровень HbA_{1c} в среднем на 1,5% [33].

В настоящее время механизмы сахароснижающего действия бигуанидов активно изучаются. МФ не изменяет уровень секреции инсулина и не оказывает сахароснижающего эффекта при его отсутствии. В присутствии инсулина он ингибирует глюконеогенез в печени, снижает гликогенолиз, усиливает периферическую утилизацию глюкозы, в том числе слизистой оболочкой кишечника, что проявляется уменьшением уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника. Кроме того, препарат снижает повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и СД2. С учетом приведенных фактов действие МФ правильнее характеризовать не как гипогликемическое, а как антигипергликемическое [34].

Важнейшим звеном в антигипергликемическом действии МФ является влияние на транспорт глюкозы в клетку. Под действием МФ не только повышается аффинность инсулиновых рецепторов и изменяется их конформация, но и стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи сигнала, возникающего при связывании инсулина с рецептором. МФ усиливает киназную активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, в том числе β -субъединицы [35]. Параллельно с этим усиливаются такие эффекты инсулина, как экспрессия ключевых ферментов, ответственных за транслокацию транспортеров глюкозы (GLUT-4, GLUT-1) из внутриклеточного депо в плазматическую мембрану, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Этот механизм является важнейшим звеном в антигипергликемическом действии МФ, учитывая что при СД2 количество транспортеров глюкозы уменьшено, а их функциональная активность снижена [36–38]. Именно этим эффектом объясняется потенцирующее влияние препарата на эффект инсулина.



Рис. 1. Возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием бигуанидов.

Кроме того, антигипергликемический эффект МФ связан с особенностями его накопления и действия в кишечнике. Было доказано, что накопление МФ в ткани тонкой кишки во много раз превышает его концентрацию в плазме крови [39]. МФ в ткани кишки способствует замедлению всасывания глюкозы и повышает скорость ее метаболизма в кишечнике [40, 41]. В кишке глюкоза быстро подвергается анаэробному гликолизу. Таким образом, под влиянием МФ уровень гликемии после приема пищи снижается на 20–45%, что способствует сглаживанию пиков постпрандиальной гипергликемии [42].

МФ обладает анорексигенным действием, что, кроме снижения гликемии, приводит и к снижению массы тела. Полагают, что такое действие может быть связано с усилением секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) под действием МФ [43]. Другим механизмом влияния МФ на пищевое поведение может являться воздействие на уровне гипоталамических нейронов. Показано, что МФ проникает через гемато-энцефалический барьер и подавляет экспрессию орексигенных пептидов нейропептида Y и агутин-связанного белка в нейронах гипоталамуса у крыс с СД и ожирением [44].

Таким образом, сахароснижающий эффект МФ осуществляется несколькими взаимодополняющими путями, обеспечивающими высокую эффективность препарата.

Влияние метформина на атерогенез

Течение атеросклероза при СД более агрессивно и характеризуется большей частотой мультисосудистых поражений [45].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что МФ оказывает благоприятное действие на показатели липидного спектра крови, снижая уровень триглицеридов и холестерина ЛПНП [46] и увеличивая концентрацию ЛПВП [47]. Эти изменения связаны с уменьшением синтеза ЛПНП в печени и тонкой кишке, а также с подавлением липолиза в жировой ткани и окисления жирных кислот в мышечной ткани.

МФ снижает индуцированную конечными продуктами гликирования адгезию моноцитов к эндотелию, тормозит формирование «пенистых клеток» в сосудистой стенке [48]. Более того, в некоторых работах было получено достоверное уменьшение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) клетками эндотелия под влиянием МФ [49]. Соответственно, МФ влияет сразу на несколько этапов формирования атеросклеротической бляшки, начиная с ранних этапов повреждения сосудистой стенки.

Влияние метформина на свертывающую систему крови

Гипергликемия и инсулинорезистентность при СД2 оказывают существенное влияние на показатели свертывающей системы крови, увеличивая вероятность

тромботических осложнений у данной категории пациентов [50]. МФ за счет нескольких механизмов нормализует функцию системы гемостаза при СД2.

Данные о влиянии МФ на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза неоднозначны. Показано, что МФ снижает уровень тромбоцитарного фактора 4 и β -тромбоглобулина, являющихся известными маркерами активации тромбоцитов [51]. Терапия пациентов с СД2 МФ на протяжении 12 недель приводила к снижению степени активации тромбоцитов [52]. С другой стороны, существуют работы, в которых было показано отсутствие какого-либо эффекта МФ на функцию тромбоцитов [53].

Гораздо более уверенно можно говорить об активации системы фибринолиза и снижении уровня прокоагулянтов под действием МФ. Снижение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) под действием МФ было показано в целом ряде исследований [53–55]. Лечение МФ сопровождается снижением уровня фибриногена [56], а также снижением концентрации FVII и активности FXIII через 12 недель после начала терапии [57]. Наиболее вероятно, что снижение уровня прокоагулянтов под действием МФ связано со снижением инсулинорезистентности. В клиническом исследовании Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) [58] было установлено, что длительная терапия препаратами, повышающими чувствительность к инсулину (МФ и тиазолидиндионы), способствует снижению уровня фибриногена и активности ИАП-1 у пациентов с СД2 при одновременном понижении концентрации инсулина в плазме крови.

МФ способен подавлять процесс полимеризации и стабилизации фибрина за счет формирования перекрестных сшивок [59]. Этот эффект МФ, вероятнее всего, имеет тот же механизм, что и уменьшение образования конечных продуктов гликирования, поскольку в обоих случаях препарат блокирует взаимодействие между определенными аминокислотами [60].

Приведенные данные говорят о том, что нормализация повышенной при СД2 активности свертывающей системы крови может представлять собой один из ведущих механизмов снижения сердечно-сосудистого риска под действием МФ.

Метформин и нарушения реологических свойств крови при СД2

У пациентов с СД2 отмечаются такие нарушения реологических свойств крови, как увеличение вязкости цельной крови и плазмы, снижение деформируемости эритроцитов вследствие уменьшения жидкостности их мембраны, а также увеличение агрегационной способности эритроцитов [61]. В ряде исследований, проведенных в конце 80-х годов, было показано, что МФ *in vivo* и *in vitro* снижает агрегацию эритроцитов у пациентов с СД2, а также повышает деформируемость эритроцитов, что может способствовать улучшению нутритивного кровотока в микрососудах различных тканей [62]. Повыше-

ние деформируемости эритроцитов под действием МФ, скорее всего, объясняется повышением жидкостности мембраны эритроцитов [63].

Влияние метформина на сосудистый тонус, регионарный кровоток и артериальное давление

МФ является структурным аналогом эндогенного ингибитора синтазы оксида азота (NO) асимметричного диметиларгинина (АДМА) [64]. Вероятно, именно данная структурная гомология объясняет тот факт, что терапия МФ приводит к значимому снижению уровня АДМА в плазме крови у пациентов с СД2 [65]. Кроме того, терапия МФ в течение 8 недель приводила к усилению гемодинамического ответа на внутривенную инфузию предшественника NO L-аргинина [66]. Известно, что лечение пациентов с СД2 МФ в течение 1 недели сопровождалось значимым усилением регионарного кровотока в жировой ткани и скелетной мышце [67]. Опираясь на эти данные, гипотетически можно ожидать нормализации уровня артериального давления у пациентов, получающих МФ. Однако выполненные к настоящему времени исследования на нормо- и гипертензивных пациентах с СД2 показали, что МФ не оказывает клинически значимого эффекта на величину АД [68]. С учетом доказанного улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации под действием МФ у животных [69, 70] и человека [71] эти данные представляются парадоксальными. Предполагается, что потенциальный гипотензивный эффект МФ, обусловленный усилением секреции эндотелием вазодилататоров, нивелируется в клинических условиях за счет мощного влияния таких прогипертензивных факторов, как эндотелин-1, ренин-ангиотензиновая система и симпатическая адренергическая иннервация [68]. Следовательно, в основе уменьшения последствий диабетической макроангиопатии под действием МФ лежат механизмы, не связанные с ослаблением такого традиционного фактора риска, как артериальная гипертензия.

Более интересными и перспективными являются эффекты МФ на уровне микроциркуляции. Он улучшает перфузию микроциркуляторного русла в различных органах, включая печень и скелетные мышцы. При этом доказано его прямое действие на сосудистую стенку, не связанное с уменьшением инсулинорезистентности [69]. МФ повышает активность натриевого насоса в гладкомышечных клетках, активирует NO-синтазу и увеличивает продукцию NO в эндотелиоцитах [72]. Это влияние в большей степени проявляется на уровне капилляров, а также и артериол, что сопровождается улучшением перфузии.

Влияние метформина на оксидативный стресс

При СД отмечается значимое усиление оксидативного стресса, спровоцированного повышением уровня

жирных кислот и глюкозы. Активные формы кислорода (АФК) напрямую повреждают ДНК, белки и липиды, являются одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции [73]. Известно, что высокий уровень оксидативного стресса напрямую подавляет активность NO-синтазы, снижая уровень циркулирующего NO [74].

Исследования последних лет убедительно подтвердили, что МФ уменьшает неблагоприятное влияние окислительного стресса на развитие сосудистых осложнений СД. МФ снижает индуцированную лептином продукцию АФК и активность протеинкиназы С [75]. Кроме того, доказано, что МФ повышает активность основных антиоксидантов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона [76]. Исследования в данной области продолжаются и в настоящее время. Так, в недавнем исследовании было подтверждено снижение уровня маркеров окислительного стресса (конечные продукты гликирования, продукты окисления белков) у пациентов с впервые выявленным СД2 на фоне терапии МФ в течение 3 месяцев [77].

Таким образом, уменьшение генерации АФК и активация эндогенных антиоксидантных систем могут рассматриваться в качестве одного из вазопротективных эффектов МФ [78].

Кардиопротективные эффекты метформина

В последние годы показано, что МФ также может иметь кардиопротективный эффект в условиях ишемического-реперфузионного повреждения миокарда. В экспериментальных работах, выполненных как на здоровых животных, так и на животных с СД, доказано прямое противоишемическое действие препарата. Результаты этих работ суммированы в табл. 1. В большинстве исследований было подтверждено уменьшение зоны инфаркта на фоне введения МФ [79–84]. Этот эффект воспроизводился при использовании различных экспериментальных моделей и разных путей введения препарата. В проведенном нами исследовании введение МФ внутрибрюшинно в течение 3 дней перед моделированием ишемии-реперфузии на изолированном сердце здоровых крыс и крыс

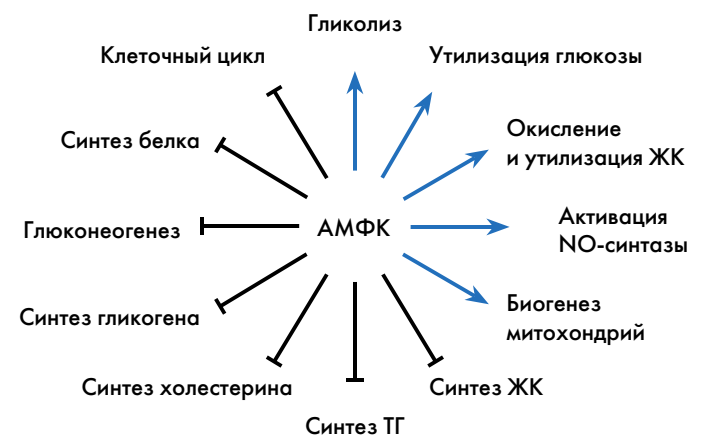


Рис. 2. Влияние АМФК на метаболические процессы в клетке (стрелки – активация, линии – инактивация, ТГ – триглицериды, ЖК – жирные кислоты).

Таблица 1

Влияние метформина на устойчивость миокарда к ишемическому реперфузионному повреждению в различных исследованиях						
Модель	Доза МФ	Способ введения, длительность	Модель ишемии	Эффект	Механизм	Ссылка
C57BL6/J мыши без СД	125 мг/кг	За 18 ч до ишемии	30 мин окклюзии ЛКА, 24 часа реперфузии	ЗИ/ЗР 51%→20%	↑ активности АМФК и eNO-синтазы	[79]
		В периоде реперфузии		ЗИ/ЗР 51%→26%		
B6.Cg-m+/+ Lep rd b/J (db/db) с СД	125 мг/кг	За 18 ч до ишемии	30 мин окклюзии ЛКА, 24 часа реперфузии	ЗИ/ЗР 67%→44%		
		В периоде реперфузии		ЗИ/ЗР 67%→56%		
Крыса in vivo	3, 10, 30, 100, 300 мг/кг/24ч	Перорально, 2 дня до окклюзии LAD	Окклюзия ЛКА на 48 ч	Дозозависимое ↓ ЗИ 41%→32%	–	[80]
Крыса, перфузия по Лангендорфу	250 мг/кг	Желудочный зонд 24 ч до ишемии	40 мин окклюзии ЛКА, 120 мин реперфузии	ЗИ/ЗР 37%→20%	↑ активности АМФК	[81]
Крыса, изолированное сердце	50 мкМ/л и 100 мкМ/л	Перфузия 10 мин до ишемии и 20 мин в периоде реперфузии	12 мин глобальной ишемии	Уменьшение потери ударного объема до 3%, в сравнении с 10% в контрольной группе	–	[82]
Крыса Wistar, перфузия по Лангендорфу	50 мкМ	Первые 15 мин реперфузии	35 мин окклюзии ЛКА, 120 мин реперфузии	ЗИ/ЗР 62%→35%	↑ активности Akt	[83]
Крыса GK с СД, перфузия по Лангендорфу				ЗИ/ЗР 60%→43%		
Крыса, перфузия по Лангендорфу	50 мкМ	Первые 15 мин реперфузии	35 мин окклюзии ЛКА	ЗИ/ЗР 48%→31%	↑ фосфорилирования АМФК	[84]
Крыса Wistar, перфузия по Лангендорфу	200 мг/кг, и/п	3 дня до ишемии	30 мин глобальной ишемии, 120 мин реперфузии	ЗИ 45%→55%	↑ фосфорилирования АМФК	[85, 86]
Крыса Wistar с неонатальным стрептозотоцин-индуцированным СД, перфузия по Лангендорфу				ЗИ 24%→38%		

ЗИ – зона инфаркта, ЗР – зона риска, АМФК – АМФ-активируемая протеинкиназа, eNO-синтаза – эндотелиальная NO-синтаза, Akt – протеинкиназа В.

с неонатальным стрептозотоцин-индуцированным СД не приводило к значимому уменьшению зоны инфаркта, хотя и сопровождалось активацией АМФ-активируемой протеинкиназы [79, 80, 85, 86]. Возможность уменьшения ишемического повреждения миокарда под действием МФ требует уточнения с учетом таких факторов, как продолжительность ишемии, дозировка МФ и протокол его введения.

Роль АМФ-активируемой протеинкиназы в реализации эффектов бигуанидов

В большинстве исследований при изучении молекулярных механизмов действия МФ оценивалась активность АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), и в подавляющем большинстве случаев было выявлено повышение ее активности. В настоящее время активация АМФК рассматривается в качестве основного внутриклеточного механизма действия метформина.

АМФК – один из ключевых ферментов, регулирующих энергетический баланс клетки. АМФК представляет собой гетеротримерный комплекс, состоящий из 3 субъединиц: α-субъединицы (каталитической), а также β- и γ-субъединиц (регуляторных). Каждая субъединица может иметь несколько изоформ [87]. АМФК обнару-

жена в клеточном ядре и цитоплазме, что зависит от состава изоформ субъединиц. Ядерная АМФК напрямую способна регулировать экспрессию генов, тогда как цитозольная АМФК регулирует функции цитозольных и мембранных белков [88].

У млекопитающих основной путь активации АМФК – повышение соотношения АМФ/АТФ как в физиологических условиях, например, при физической нагрузке, так и при таких патологических процессах, как гипоксия [89]. Таким образом, активация АМФК происходит при изменении энергетического статуса клетки в сторону более значительного расхода энергии либо, напротив, недостаточного ее получения. Кроме того, в последние годы было выявлено множество модуляторов активности АМФК, к которым, в частности, относятся цитокины (лептин, адипонектин, грелин, каннабиноиды, интерлейкин-6) [90, 91]. К списку препаратов, активирующих этот фермент, кроме МФ [92] относятся тиазолидиндионы [93], статины [94], некоторые производные растительных веществ – берберин [95], ресвератрол [96].

При активации АМФК в клетке запускаются катболические процессы, которые приводят к повышению выработки АТФ и уменьшению его расхода [97]. Биологические эффекты АМФК в клетке весьма многочисленны, этот фермент оказывает влияние на липид-

ный, углеводный обмен, различные сигнальные пути в клетке [98–105]. Таким образом, активация АМФК приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции, ослаблению оксидативного стресса, улучшению утилизации глюкозы и повышению биологической активности инсулина. В совокупности указанные факторы способствуют повышению устойчивости миокарда к таким стрессорным факторам, как ишемия и гипоксия. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты сердечно-сосудистой системы в условиях СД и ИБС и может объяснять различные эффекты бигуанидов.

Заключение

В заключение стоит отметить потенциальную значимость МФ не только как сахароснижающего препара-

рата для лечения СД, но и нового фармакологического средства, влияющего на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая плейотропные эффекты препарата, представляется достаточно сложным выделение отдельных из них для оценки потенциала его действия. В настоящий момент накоплено немалое количество экспериментальных данных, подтверждающих огромный потенциал МФ в качестве «сердечно-сосудистого» препарата, но возможность экстраполяции этих данных на человека требует проведения дополнительных исследований [106]. Изучение и понимание патофизиологических и молекулярных основ действия МФ будет способствовать более осознанному подходу к терапии данным препаратом и позволит расширить область его применения.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании статьи.

Список литературы

1. Кисляк ОА, Мышляева ТО, Малышева НВ. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2008;(1):45–49.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1047–1053.
3. Ярэк-Мартынова ИР, Шестакова МВ. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом. CardioСоматика. 2010;(1):46–50.
4. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности. Интервью с МВ. Шестаковой. Участковый терапевт. 2009;(5):1–2.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. N Engl J Med. 1998 Jul 23;339(4):229–234.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care. 1979 Mar–Apr;2(2):120–126.
7. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
8. Демидова ТЮ. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. Сахарный диабет. 2010;(3):111–116.
9. Балаболкин МИ. Эндокринология. М: Универсум паблшинг; 1994.
10. Superko HR, Krauss RM, DiRicco C. Effect of fluvastatin on low-density lipoprotein peak particle diameter. Am J Cardiol. 1997 Jul 1;80(1):78–81.
11. Северина АС, Галицина НА, Парфенова ЕВ, Пахомова ЕА, Цоколова ЗИ, Велиткевич ЕА, Ратнер ЕИ, Шестакова МВ. Роль дисфункции эндотелия в развитии диабетических макроангиопатий. М; 2007.
12. Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. Am J Med. 1998 Jul 6;105(1A):4S–14S.
13. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. Lancet. 2008 May 24;371(9626):1800–1809. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60768-0.
14. Jialal I, Amess W, Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient. Curr Diab Rep. 2010 Aug;10(4):316–320. doi: 10.1007/s11892-010-0124-4.
15. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med. 2007 Aug;262(2):157–172.
16. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? J Thromb Haemost. 2010 Aug;8(8):1663–1669. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x.
17. Hadden DR. Goat's rue – French lilac – Italian fitch – Spanish sainfoin: gallega officinalis and meformin: the Edinburgh connection. J R Coll Physicians Edinb. 2005 Oct;35(3):258–260.
18. Keeler RF, Baker DC, Evans JO. Individual animal susceptibility and its relationship to induced adaptation or tolerance in sheep to Galega officinalis L. Vet Hum Toxicol. 1988 Oct;30(5):420–423.
19. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. Diabetes Care. 1989 Sep;12(8):553–564.
20. Joslin EP. The outlook for the diabetic. Cal. Cal West Med. 1927 Mar;26(3):328–331.
21. Sterne J. Du Nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamino guanyl guanidine (N.N.D.G.). Maroc. Med. 1957;36:1295–1296. French.
22. Балаболкин МИ, Креминская ВМ, Клебанова ЕМ. Бигуаниды: антигипергликемическое и вазопротективное действия. Consilium medicum. 2003;5(9): 487–491.
23. Кондратьева ЛВ. Метформин – испытание временем. РМЖ. 2007; (27):2098–2102.
24. Hadden DR. Goat's rue – French lilac – Italian fitch – Spanish sainfoin: gallega officinalis and meformin: the Edinburgh connection. J R Coll Physicians Edinb. 2005 Oct;35(3):258–260.
25. Lucis OJ. The status of meformin in Canada. Can Med Assoc J. 1983 Jan 1;128(1):24–26.

26. Campbell IW. Metformin — life begins at 50. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007;7(5):247–252.
27. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854–865.
28. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, Holmes DR Jr. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation.* 2004 Jun 8;109(22):2727–2731.
29. Kao J, Tobis J, McClelland RL, Heaton MR, Davis BR, Holmes DR Jr, Currier JW; Investigators in the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes Trial. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 1;93(11):1347–1350, A5.
30. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, Davis BR, Holmes DR Jr. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation.* 2004 Feb 3;109(4):476–480.
31. Charles MA, Morange P, Eschwège E, André P, Vague P, Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese non-diabetic subjects: the BIGPRO1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity. *Diabetes Care.* 1998 Nov;21(11):1967–1972.
32. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Эндокринология. Национальное руководство. М: Геотар-Медиа; 2011.
33. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):574–579.
34. Аметов АС, Козедубова ИВ. Роль и место метформина в лечении сахарного диабета типа 2. *Consilium Medicum.* 2006;8(9):23–26.
35. Argaud D, Roth H, Weimsperger N, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem.* 1993 May 1;213(3):1341–1348.
36. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, Ventura MM, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformine in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes.* 1994 Jul;43(7):920–928.
37. Sum CF, Webster JM, Johnson AB, Catalano C, Cooper BG, Taylor R. The effect of intravenous metformine on glucose metabolism during hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1992 Jan–Feb;9(1):61–65.
38. Borst SE, Snellen HG. Metformin, but not exercise training, increases insulin responsiveness in skeletal muscle of Sprague-Dawley rats. *Life Sci.* 2001 Aug 17;69(13):1497–1507.
39. Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica.* 1994 Jan;24(1):49–57.
40. Bailey CJ, Mynett KJ, Page T. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *Br J Pharmacol.* 1994 Jun;112(2):671–675.
41. Mithieux G, Rajas F, Zitoun C. Glucose utilization is suppressed in the gut of insulin-resistant high fat-fed rats and is restored by metformin. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(12):1757–1762.
42. Bailey CJ. Metformin—an update. *Gen Pharmacol.* 1993 Nov;24(6):1299–1309.
43. Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. *Endocrinology.* 2011 Dec;152(12):4610–4619. doi: 10.1210/en.2011-1485.
44. Lv WS, Wen JP, Li L, Sun RX, Wang J, Xian YX, Cao CX, Wang YL, Gao YY. The effect of metformin on food intake and its potential role in hypothalamic regulation in obese diabetic rats. *Brain Res.* 2012 Mar 20;1444:11–19. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.028.
45. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Mar 15;21(4):920–925.
46. Wulffelè MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med.* 2004 Jul;256(1):1–14.
47. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1990 Jan;13(1):1–8.
48. Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Metformin inhibits monocyte adhesion to endothelial cells and foam cell formation. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003;3(4):302–310.
49. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Cabrera T, Gomez-Perez FJ, Rull JA. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3943–3948.
50. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med.* 2007 Aug;262(2):157–172.
51. Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S, Velussi M, Carle F, Testa R, Merante D, Filippini P. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med.* 1999 Dec;16(12):1016–1024.
52. Formoso G, De Filippis EA, Michetti N, Di Fulvio P, Pandolfi A, Bucciarelli T, Ciabattini G, Nicolucci A, Davi G, Consoli A. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 Mar–Apr;24(3):231–237.
53. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care.* 1993 Apr;16(4):621–629.
54. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Oct;26(10):2200–2207.
55. Gin H, Roudaut MF, Vergnot V, Baillet L, Rigalleau V. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2003 Nov;29(5):505–508.
56. Fanghänel G, Silva U, Sanchez-Reyes L, Sisson D, Sotres D, Torres EM. Effects of metformin on fibrinogen levels in obese patients with type 2 diabetes. *Rev Invest Clin.* 1998 Sep–Oct;50(5):389–394.
57. Grant PJ. Metformin reduces circulating factor VII concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 1998 Jul;80(1):209–210.

58. Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, Brooks MM, McBane RD 3rd, Schneider DJ, Pratley RE, Huber K, Wolk R, Krishnaswami A, Frye RL. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2011 Aug 9;124(6):695–703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014860.
59. Standeven KF, Ariens RA, Whitaker P, Ashcroft AE, Weisel JW, Grant PJ. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes*. 2002 Jan;51(1):189–197.
60. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003 Sep;29(4 Pt 2):6S44–52.
61. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Impaired hemorheological properties in diabetic patients with lower limb arterial ischaemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2001;25(2):43–48.
62. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab*. 2003 Sep;29(4 Pt 2):6S77–87.
63. Muller S, Denet S, Candiloros H, Barrois R, Wiernsperger N, Donner M, Drouin P. Action of metformin on erythrocyte membrane fluidity in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*. 1997 Oct 15;337(1):103–110.
64. Bestermann WH Jr. The ADMA-Metformin Hypothesis: Linking the Cardiovascular Consequences of the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Cardiorenal Med*. 2011;1(4):211–219.
65. Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2002 Jul;51(7):843–846.
66. Marfella R, Acampora R, Verrazzo G, Ziccardi P, De Rosa N, Giunta R, Giugliano D. Metformin improves hemodynamic and rheological responses to L-arginine in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1996 Sep;19(9):934–939.
67. Jansson PA, Gudbjörnsdóttir HS, Andersson OK, Lönnroth PN. The effect of metformin on adipose tissue metabolism and peripheral blood flow in subjects with NIDDM. *Diabetes Care*. 1996 Feb;19(2):160–164.
68. Schäfers RF. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin? *Diabetes Metab*. 2003 Sep;29(4 Pt 2):6S62–70.
69. Katakam PV, Ujhelyi MR, Hoenig M, Miller AW. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats. *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 Pt 1):108–112.
70. Lobato NS, Filgueira FP, Hagihara GN, Akamine EH, Pariz JR, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB. Improvement of metabolic parameters and vascular function by metformin in obese non-diabetic rats. *Life Sci*. 2012 Jan 30;90(5–6):228–235. doi: 10.1016/j.lfs.2011.11.005.
71. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1344–1350.
72. Kim YW, Park SY, Kim JY, Huh JY, Jeon WS, Yoon CJ, Yun SS, Moon KH. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high-fat-fed obese rats. *J Androl*. 2007 Jul-Aug;28(4):555–560.
73. Hou X, Song J, Li XN, Zhang L, Wang X, Chen L, Shen YH. Metformin reduces intracellular reactive oxygen species levels by upregulating expression of the antioxidant thioredoxin via the AMPK-FOXO3 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 May 28;396(2):199–205. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.04.017.
74. Olukman M, Sezer ED, Ulker S, Sözmen EY, Cınar GM. Fenofibrate treatment enhances antioxidant status and attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Diabetes Res*. 2010;2010:828531. doi: 10.1155/2010/828531.
75. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes*. 2005 Jul;54(7):2227–2234.
76. Pavlović D, Kocić R, Kocić G, Jevtović T, Radenković S, Mikić D, Stojanović M, Djordjević PB. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2000 Aug;2(4):251–256.
77. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, Noshad S, Mousavizadeh M, Hedayati M, Nakhjavani M. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2012 Aug 21.
78. Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Jul;93(1):56–62. doi: 10.1016/j.diabres.2010.11.030.
79. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, Bestermann WH, Tian R, Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes*. 2008 Mar;57(3):696–705.
80. Charlon V, Boucher F, Mouhieddine S, de Leiris J. Reduction of myocardial infarct size by metformin in rats submitted to permanent left coronary artery ligation. *Diabetes Metab*. 1988;14:591–595.
81. Solskov L, Lofgren B, Kristiansen SB, Jessen N, Pold R, Nielsen TT, Bøtker HE, Schmitz O, Lund S. Metformin induces cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury in the rat heart 24 h after administration. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Jul;103(1):82–87. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00234.x.
82. Legtenberg RJ, Houston RJ, Oeseburg B, Smits P. Metformin improves cardiac functional recovery after ischemia in rats. *Horm Metab Res*. 2002 Apr;34(4):182–185.
83. Bhamra GS, Hausenloy DJ, Davidson SM, Carr RD, Paiva M, Wynne AM, Mocanu MM, Yellon DM. Metformin protects the ischemic heart by the Akt-mediated inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening. *Basic Res Cardiol*. 2008 May;103(3):274–284.
84. Paiva MA, Goncalves LM, Providencia LA, Davidson SM, Yellon DM, Mocanu MM. Transitory activation of AMPK at reperfusion protects the ischaemic-reperfused rat myocardium against infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010 Feb;24(1):25–32. doi: 10.1007/s10557-010-6222-3.
85. Kravchuk E, Grineva E, Bairamov A, Galagudza M, Vlasov T. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:907496. doi: 10.1155/2011/907496.
86. Кравчук ЕН, Гринева ЕН, Галагудза ММ, Костарева АА, Байрамов АА. Роль АМФ-активируемой протеинкиназы в изменении устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению под действием метформина при сахарном диабете тип 2. Артериальная гипертензия. 2012; 18(3):206–212.

87. Stapleton D, Mitchelhill KI, Gao G, Widmer J, Michell BJ, Teh T, House CM, Fernandez CS, Cox T, Witters LA, Kemp BE. Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily. *J Biol Chem*. 1996 Jan 12;271(2):611–614.
88. Shirwany NA, Zou MH. AMPK in cardiovascular health and disease. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 Sep;31(9):1075–1084. doi: 10.1038/aps.2010.139.
89. Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Oct;8(10):774–785.
90. Ruderman NB, Keller C, Richard AM, Saha AK, Luo Z, Xiang X, Giral M, Ritov VB, Menshikova EV, Kelley DE, Hidalgo J, Pedersen BK, Kelly M. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006 Dec;55 Suppl 2:S48–54.
91. Lim CT, Kola B, Korbonits M. AMPK as a mediator of hormonal signaling. *J Mol Endocrinol*. 2010 Feb;44(2):87–97. doi: 10.1677/JME-09-0063.
92. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001 Oct;108(8):1167–1174.
93. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem*. 2002 Jul 12;277(28):25226–25232.
94. Ewart MA, Kennedy S. AMPK and vasculoprotection. *Pharmacol Ther*. 2011 Aug;131(2):242–253. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.11.002.
95. Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon MJ, Cho HJ, Shen Y, Ye JM, Lee CH, Oh WK, Kim CT, Hohnen-Behrens C, Gosby A, Kraegen EW, James DE, Kim JB. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulinresistant states. *Diabetes*. 2006 Aug;55(8):2256–2264.
96. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poesala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006 Nov 16;444(7117):337–342.
97. Misra P. AMP activated protein kinase: a next generation target for total metabolic control. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 Jan;12(1):91–100.
98. Hallows KR, Kobinger GP, Wilson JM, Witters LA, Foskett JK. Physiological modulation of CFTR activity by AMP-activated protein kinase in polarized T84 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003 May;284(5):C1297–1308.
99. Hong YH, Varanasi US, Yang W, Leff T. AMP-activated protein kinase regulates HNF4alpha transcriptional activity by inhibiting dimer formation and decreasing protein stability. *J Biol Chem*. 2003 Jul 25;278(30):27495–27501.
100. Koo SH, Flechner L, Qi L, Zhang X, Sreaton RA, Jeffries S, Hedrick S, Xu W, Boussouar F, Brindle P, Takemori H, Montminy M. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*. 2005 Oct 20;437(7062):1109–1111.
101. Chen ZP, Mitchelhill KI, Michell BJ, Stapleton D, Rodriguez-Crespo I, Witters LA, Power DA, Ortiz de Montellano PR, Kemp BE. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. *FEBS Lett*. 1999 Jan 29;443(3):285–289.
102. Camici M, Ahmad Z, DePaoli-Roach AA, Roach PJ. Phosphorylation of rabbit liver glycogen synthase by multiple protein kinases. *J Biol Chem*. 1984 Feb 25;259(4):2466–2473.
103. Jakobsen SN, Hardie DG, Morrice N, Tornqvist HE. 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J Biol Chem*. 2001 Dec 14;276(50):46912–46916.
104. Yang W, Hong YH, Shen XQ, Frankowski C, Camp HS, Leff T. Regulation of transcription by AMP-activated protein kinase: phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors. *J Biol Chem*. 2001 Oct 19;276(42):38341–38344.
105. Nagata D, Hirata Y. The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system. *Hypertens Res*. 2010 Jan;33(1):22–28. doi: 10.1038/hr.2009.187
106. Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2011 Nov;106(6):925–952. doi: 10.1007/s00395-011-0216-6.

Кравчук Екатерина Никодимовна

н.с., врач-эндокринолог, ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

E-mail: kravchuke@gmail.com

Галагудза Михаил Михайлович

д.м.н., ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, зав. НИЛ метаболизма миокарда, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

E-mail: galagoudza@mail.ru