



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 615.011+616.8-004-082

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>

Метформин как препарат для адъювантной терапии заболеваний центральной нервной системы

Замира Магомедовна Муружева^{1, 2, 3}, Анна Валерьевна Васильева², Дарья Алексеевна Обухова¹, Олег Николаевич Эргашев¹, Марина Николаевна Карпенко¹, Татьяна Михайловна Алексеева⁴

¹ Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

² Ленинградская областная клиническая больница, 188663, Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский, ул. Заозерная, д. 2, Российская Федерация

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Муружева З.М., Васильева А.В., Обухова Д.А., Эргашев О.Н., Карпенко М.Н., Алексеева Т.М. Метформин как препарат для адъювантной терапии заболеваний центральной нервной системы. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):102–115. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>.

Поступила: 09.07.2025

Одобрена: 24.09.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор**для корреспонденции:**

Замира Магомедовна
Муружева

E-mail:

zamira.muruzheva@
mail.ru

РЕЗЮМЕ. В статье обобщены современные данные о нейропротекторных свойствах метформина при заболеваниях центральной нервной системы. Основное внимание уделено механизмам действия через активацию 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), модулирующей энергетический метаболизм, аутофагию, нейровоспаление и окислительный стресс. Рассмотрены доклинические исследования, демонстрирующие снижение патологии α-синуклеина при болезни Паркинсона, уменьшение накопления β-амилоида при болезни Альцгеймера и иммуномодуляцию при рассеянном склерозе. Клинические данные демонстрируют противоречивые результаты — часть работ указывает на улучшение когнитивных/двигательных функций, другие не подтверждают значимых эффектов. Подчеркивается необходимость масштабных рандомизированных исследований для оценки роли метформина как адъювантной терапии, учитывая зависимость эффектов от дозы, длительности лечения и популяционных особенностей.

Ключевые слова: метформин, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз

© Коллектив авторов, 2025

Источник финансирования. Исследование поддержано Государственным заданием ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», шифр FGWG-2025-0016.



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>

Metformin as an adjuvant therapeutic agent in central nervous system disorders

Zamira M. Muruzheva^{1,2,3}, Anna V. Vasilieva², Daria A. Obukhova¹, Oleg N. Ergashev¹, Marina N. Karpenko¹, Tatiana M. Alekseeva⁴

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Leningrad Regional Clinical Hospital, 2 Zaozernaya str., urban settlement Kuzmolovsky, Leningrad Region, 188663, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

For citation: Muruzheva Z.M., Vasilieva A.V., Obukhova D.A., Ergashev O.N., Karpenko M.N., Alekseeva T.M. Metformin as an adjuvant therapeutic agent in central nervous system disorders. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):102–115. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>.

Received: 09.07.2025

Revised: 24.09.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Zamira M. Muruzheva

E-mail:

zamira.muruzheva@mail.ru

ABSTRACT. The article reviews current evidence on the neuroprotective properties of metformin in central nervous system disorders, focusing on its mechanisms of action mediated by 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) activation, which regulates energy metabolism, autophagy, neuroinflammation, and oxidative stress. Preclinical studies demonstrate reduced α -synuclein pathology in Parkinson's disease, decreased β -amyloid accumulation in Alzheimer's disease, and immunomodulatory effects in multiple sclerosis. Clinical data reveal conflicting evidence: some studies report improvements in cognitive/motor functions, while others show no significant benefits. The authors emphasize the necessity of large-scale randomized trials to evaluate metformin's efficacy as an adjuvant therapy, given dose-dependent effects, treatment duration variability, and population-specific responses.

Keywords: metformin, cognitive impairment, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis

© 2025 by the authors

Funding. The study was supported by the State Assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", code FGWG-2025-0016.



ВВЕДЕНИЕ

Метформин — бигуанид, ставший одним из наиболее часто используемых гипогликемических средств в связи с его экономической доступностью, высокой безопасностью и эффективностью. Механизмы противодиабетического действия метформина связаны, в первую очередь, с торможением глюконеогенеза в печени, усилением утилизации глюкозы мышцами, повышением чувствительности тканей к инсулину и снижением его инактивирования [1, 2]. Новую волну интереса к препарату вызвали полученные за последнее время данные о том, что метформин проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, следовательно, может напрямую влиять на клетки центральной нервной системы (ЦНС) [3, 4]. Этот тезис подтверждают результаты ряда исследований на животных моделях различных заболеваний нервной системы, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсию, инсульт и т.д. [5–8].

ЦЕЛЬ

Целью настоящего обзора было обобщить результаты исследований механизма действия и эффективности метформина в лечении заболеваний ЦНС.

МЕТФОРМИН ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, развивающееся вследствие гибели дофаминергических нейронов в черной субстанции и полосатом теле и характеризующееся развитием ригидности, брадикинезии, тремора покоя, постуральной неустойчивости и широкого спектра немоторных проявлений [9, 10]. БП является неизлечимым заболеванием, все доступные в настоящее время терапевтические подходы направлены на симптоматическую коррекцию и не препятствуют прогрессированию болезни, вследствие чего поиск новых методов лечения, изменяющих течение заболевания, является одной из основных задач. Имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают прямую связь между сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и повышенной вероятностью развития БП, что предполагает общие молекулярные механизмы, лежащие в основе данных заболеваний [11–13]. В связи с этим метформин был предложен в качестве перспективного препарата для терапии БП. В исследованиях на животных моделях БП было показано, что

нейропротективное действие метформина реализуется через комплексное воздействие на энергетический метаболизм, окислительный стресс, воспаление и аутофагию. При этом наиболее изученными являются механизмы действия метформина, опосредованные активацией 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), которая является повсеместно экспрессируемой киназой, которая считается «датчиком» клеточного метаболического статуса. Показано, что AMPK координирует ключевые клеточные процессы, такие как аутофагия, рост клеток и контроль качества митохондрий [14]. В исследовании на модели БП (введение крысам ротенона) было показано, что курсовое 18-дневное введение метформина активирует путь AMPK-FOXO3 (транскрипционный фактор), снижает продукцию фактора роста эндотелия сосудов, степень активации каспазы-3/9 и уровень цитоплазматического цитохрома C [15]. Young-Kyoung Ryu и соавт. (2020) изучали влияние метформина на двигательные функции в мышечной модели БП, индуцированной 6-гидроксидофамином (6-OHDA). Авторы показали, что пероральное введение метформина в дозе 100–200 мг/кг в течение 4 недель активирует сигнальные пути AMPK, стимулирует продукцию нейротрофического фактора BDNF, подавляет активацию микроглии и значительно улучшает двигательные функции у мышей с БП, индуцированной 6-OHDA [16]. В другой работе, где изучался нейропротекторный потенциал и основные механизмы действия метформина на ротенон-индуцированной мышечной модели БП, было показано, что 10-дневное введение метформина (300 мг/кг в день, внутривенно) ослабило потерю дофаминергических нейронов за счет подавления перекисного окисления липидов и значительно снизило вызванное ротеноном повышение содержания расщепленной каспазы-3 и накопление α -синуклеина в черной субстанции [17]. Также N. Katila и соавт. (2017) продемонстрировали, что введение метформина приводило к снижению уровня фосфорилированного по серину 129 α -синуклеина (α -синуклеин pSer129) через активацию протеинфосфатазы 2A (PP2A), которая, как известно, опосредует дефосфорилирование α -синуклеина. По мнению авторов, активация PP2A метформином может происходить как через AMPK-зависимые, так и через AMPK-независимые пути [18]. Аналогичные результаты были получены при введении метформина (в дозе 200 мг/кг в день) мышам в 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП)-модели БП: наблюдалось значительное снижение уровня α -синуклеина pSer129, обусловленное активацией PP2A. В этом исследовании опосредованное метформином снижение уровня патологического α -синуклеина совместно с активацией аутофагии, повышением продукции нейро-



трофических факторов (BDNF, GDNF) и регуляцией нисходящих сигнальных путей (Akt, Erk1/2) способствовало восстановлению содержания дофамина в стриатуме и улучшению двигательных функций мышей [19]. Кроме того, метформин ослабляет нейровоспаление, вызванное липополисахаридом (ЛПС), что может быть связано с ингибирующим действием препарата на транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B (усилитель ядерной цепи каппа активированных В-клеток) в ядро и подавлением продукции провоспалительных цитокинов в различных типах клеток [20, 21]. Это немаловажный факт, поскольку существует модель БП, в которой ряд звеньев патогенеза БП моделируется путем введения высоких доз ЛПС лабораторным животным [22]. Однако, несмотря на наличие внушительного количества исследований, демонстрирующих позитивные эффекты метформина при БП, существуют работы, демонстрирующие обратные результаты. Так, в исследовании 2016 года было показано, что метформин усугублял повреждение дофаминергических нейронов у мышей с МФТП-моделью БП [23]. Также неоднозначны и имеющиеся на сегодняшний день клинические данные по влиянию метформина на течение БП. Согласно исследованию M.L. Wahlqvist и соавт. (2012), у пациентов с СД2 риск развития БП удваивался, а при применении гипогликемических препаратов снижался до 1,3; доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов (ОШ) составил 0,77–2,19. При этом применение метформина в качестве монотерапии не снижало риск развития БП, в то время как при совместном применении метформина и сульфонилмочевины риск развития БП снижался до 0,78 (0,61–1,01) [13]. Проведенный в США в 2019 году анализ 5-летнего наблюдения за 5528 пациентами с СД2 (средний возраст $63,2 \pm 10,9$ года) показал, что длительная терапия метформин (более 4 лет) значительно снижала риск развития БП среди пациентов с СД2 (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,12–0,31) [24]. Напротив, согласно систематическому обзору, опубликованному в 2020 году, в котором анализировались 19 исследований с участием более 250 000 человек, положительных эффектов, связанных с использованием метформина для лечения БП, выявлено не было. Более того, обзор показал, что использование метформина может даже повышать риск развития БП [25]. В то же время в 2023 году был опубликован метаанализ, охватывающий 15 исследований с участием в общей сложности 2 910 405 пациентов с СД2, который не выявил значимой связи гипогликемических препаратов, включая метформин, сульфонилмочевину, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и глитазоны с риском развития БП [26].

Примечательно, что недавнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование показало, что эксенатид, агонист рецепторов ГПП-1, улучшает двигательные функции у пациентов с БП [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение ГПП-1 метформином может быть еще одним потенциальным молекулярным механизмом, способствующим его нейропротекторному действию при БП [28]. Кроме того, интересен тот факт, что метформин не влияет на фармакотерапевтические эффекты леводопы, что позволяет предположить, что сочетание обоих препаратов может быть полезным при лечении леводопы-индуцированных дискинезий при БП без ущерба для эффективности леводопы [29]. Эти данные свидетельствуют в пользу необходимости дальнейшего изучения метформина как препарата, потенцирующего действие противопаркинсонических средств.

МЕТФОРМИН ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков. Основной гистопатологической особенностью БА является отложение β -амилоида (A β) в паренхиме головного мозга и в стенках сосудов (с формированием сенильных бляшек), который обладает нейротоксическими свойствами, что приводит к повреждению и гибели нейронов. Существует множество доказательств того, что молекулярные механизмы развития СД2 и БА имеют точки соприкосновения и одной из общих черт, связывающих оба заболевания, является резистентность к инсулину. В частности, показано, что инсулиновая резистентность клеток головного мозга (особенно в гиппокампе и коре) ассоциирована с накоплением A β и тау-патологией [30]. Сигнализация инсулина в мозге, имеющая решающее значение для нейронной функции, включает активацию инсулиновых рецепторов (IR) и IGF-1R, что приводит к фосфорилированию белка IRS и последующей активации путей PI3K/Akt и MAPK, влияющих на метаболизм глюкозы, синаптическую пластичность и выживаемость клеток. При резистентности к инсулину этот каскад нарушается из-за повышенного фосфорилирования серина/треонина белков IRS, сниженного фосфорилирования тирозина и сниженной активации данного пути [31, 32]. В этой



связи одним из основных направлений изучения механизмов действия метформина при БА является анализ влияния на инсулиновую резистентность и сигнализацию инсулина в головном мозге.

Было показано, что метформин повышает чувствительность к инсулину в ЦНС, активируя AMPK и усиливая сигнальный путь инсулина/IGF-1 [33]. В исследовании K.A. DiTacchio (2015) на трансгенных мышцах AβPP было показано, что введение метформина (в дозе 350 мг/кг в день) на протяжении 14–16 месяцев повышает чувствительность к инсулину у самцов, увеличивает продолжительность жизни и замедляет деградацию эстрального цикла у самок [34]. Метформин улучшал также когнитивные функции у трансгенных мышей APP/PS1 (животная модель БА) и способствовал уменьшению отложения патологических белков Aβ и тау в гиппокампе и коре головного мозга [35]. S.A. Farg и соавт. показали, что метформин снижает экспрессию белков APPc99 и p-tau у мышей SAMP8 (животные, характеризующиеся ускоренным старением; они спонтанно развивают признаки старения уже к 6–8 месяцам вместо 18–24 месяцев у обычных мышей, что делает их удобной моделью для исследований). Таким образом, применение метформина у мышей SAMP8 значительно снизило гиперфосфорилирование белков тау и APPc99, что привело к улучшению процессов обучения и памяти [36].

Механизмы влияния метформина на снижение накопления Aβ и тау-белка связывают с активацией AMPK, которая в свою очередь активирует киназу MARK1, регулирующую процессинг амилоидного предшественника (APP), кроме того, AMPK усиливает аутофагию через ингибирование mTOR, способствуя клиренсу Aβ [37]. Однако в некоторых работах длительное применение метформина повышало уровень Aβ в связи с подавлением инсулиновой деградации (IDE), участвующей в разрушении Aβ [38].

Еще один механизм нейропротекторного действия метформина при БА опосредован его противовоспалительными эффектами. Известно, что при БА, как и при БП, активированная микроглия, выделяя провоспалительные цитокины, интенсифицирует процесс нейровоспаления. Метформин ингибирует активацию NF-κB через AMPK, снижая выработку цитокинов. Так, в моделях на грызунах метформин уменьшал активацию микроглии и астроглиоз, улучшая нейрональную выживаемость [37]. Кроме того, показано, что метформин активирует AMPK/PGC-1α-зависимый биогенез митохондрий, повышая энергетический метаболизм [39]. Однако в высоких дозах метформин может ингибировать комплекс I дыхательной цепи, усиливая окислительный стресс (парадоксальный эффект) [40].

Помимо доклинических исследований в настоящее время существует множество работ, демонстрирующих эффективность метформина при БА в клинической практике. В исследовании Tseng Chin-Hsiao (2019) было показано, что метформин останавливает или замедляет начало деменции у взрослых пациентов с СД2 [41]. В Колумбийском университете (Нью-Йорк) с 2008 по 2012 год проводилось пилотное исследование на 80 пациентах с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами. Участники имели избыточный вес, однако ни у кого из них не было СД. Пациенты получали либо метформин в суточной дозе 2000 мг, либо плацебо в течение года. Для оценки когнитивных функций использовали тест на системное мышление (SRT), а также когнитивную субшкалу шкалы оценки БА (ADAS-Cog). Вторичной конечной точкой была абсорбция глюкозы позитронно-эмиссионной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (18ФДГ-ПЭТ) в задней поясной извилине, а также плазменные уровни Aβ42, наиболее токсичной формы пептида Aβ. Группа метформина показала немного более высокие результаты по SRT, чем группа плацебо ($9,7 \pm 8,5$ против $5,3 \pm 8,5$; $p=0,02$). Различий по шкале ADAS-Cog, поглощению глюкозы и уровню плазменных Aβ42 между группами выявлено не было [42]. A.M. Koenig и соавт. (2017) провели аналогичное исследование, однако помимо оценки когнитивных функций и нейровизуализации у пациентов измерялась концентрация метформина в спинномозговой жидкости (СМЖ). По результатам исследования было показано, что применение метформина способствует улучшению исполнительных функций, обучения и внимания. Исследователи отметили также, что метформин оказался безопасным, хорошо переносимым и измеримым в СМЖ при средней стационарной концентрации $95,6$ нг/мл [43]. Любопытное исследование было проведено по данным Инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера (ADNI¹) в 2022 году. Помимо когнитивных функций в оценку были включены уровни Aβ, тау и фосфорилированного тау в СМЖ, а также данные нейровизуализации (оценивались объем гиппокампа и толщина коры). Оказалось, что у пациентов с СД2, получавших лечение метформином на ранних стадиях БА, наблюдались лучшие когнитивные показатели и более низкие уровни тау и фосфорилированного тау в СМЖ, чем у пациентов, не получавших метформин. Также у пациентов, получавших метформин, были менее выражены явления атрофии в гиппокампе и коре по данным нейровизуализации [44]. Однако, несмотря на множество исследований, демонстрирующих положительные эффекты метформина на когнитивные

¹ <https://adni.loni.usc.edu/> (дата обращения: 10.09.2025).



функции, существуют работы, ставящие под сомнение имеющиеся результаты. Так, недавно проведенный метаанализ не выявил значимой связи между применением метформина и риском развития БА (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,88–1,56; $p=0,291$). Более того, анализ подгрупп показал, что среди азиатов риск развития БА был значительно выше у пациентов, принимавших метформин, чем среди тех, кто его не принимал (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,24–2,37; $p=0,001$) [45].

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование MET-FINGER (фаза IIb), которое оценивает новый мультимодальный подход к профилактике когнитивных нарушений и инвалидизации, сочетающий модификацию образа жизни (диета, физическая активность, когнитивная тренировка, мониторинг сердечно-сосудистых/метаболических факторов риска, социальное взаимодействие) с применением метформина у пожилых людей с повышенным риском деменции, не страдающих диабетом. Планируется, что по результатам исследования будут представлены решающие доказательства для внедрения инновационных комбинированных стратегий для профилактики БА [46].

С 2021 года ведется многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование метформина в профилактике деменции при БА, фазы 2/3 (MAP). В этом исследовании участвуют 326 человек в возрасте от 55 до 90 лет, с избыточным весом или ожирением, без диабета и с ранними или поздними легкими когнитивными нарушениями. Участники исследования применяют 2000 мг метформина пролонгированного действия в день или плацебо (1:1). Помимо нейropsychологического обследования проводится оценка изменения объемов гиппокампа и гиперинтенсивности белого вещества головного мозга по данным нейровизуализации, изменения стандартизированного коэффициента поглощения (SUVR) $A\beta$, изменения SUVR тау в медиальной и нижнелатеральной височной коре, а также изменения в плазме биомаркеров БА. Предполагается, что исследование продлится до 2027 года [47].

Таким образом, метформин демонстрирует потенциал для модуляции ключевых механизмов БА ($A\beta$ - и тау-патология, нейровоспаление, инсулиновая резистентность), однако его эффекты зависят от дозы, возраста, длительности применения и времени начала терапии. Требуется дальнейшие доклинические исследования для оптимизации режимов применения и уточнения рисков.

МЕТФОРМИН ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит

комплекс аутоиммуновоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни.

Роль иммунной системы и нейровоспаления в развитии данного заболевания в настоящее время не вызывает сомнений и подтверждается высокой эффективностью применяемых для лечения РС современных иммуномодулирующих препаратов. Однако, несмотря на эффективность применяемых лекарственных средств, заболевание неуклонно прогрессирует, переходя во вторично-прогрессирующую форму, развивающуюся вследствие неизбежной дегенерации нейронов, что требует поиска новых фармакологических агентов, воздействующих не только на воспалительные, но также и на нейродегенеративный процесс при РС. Метформин стал перспективным кандидатом для лечения РС благодаря разнообразным механизмам действия и хорошо зарекомендовавшему себя профилю безопасности. В исследованиях последних лет показано, что метформин оказывает влияние на важнейшие иммунопатологические механизмы, лежащие в основе развития системных аутоиммунных заболеваний, такие как баланс Т-хелперов 17 (Th17) и регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs), продукция аутоантител, поляризация макрофагов и синтез цитокинов [48]. Так, W. Duan и соавт. (2019) показали, что метформин путем активации AMPK подавляет пролиферацию Т-клеток и дифференцировку клеток Th17, одновременно способствуя развитию Tregs *in vitro*. Авторы продемонстрировали, что введение метформина мышам NOD (мыши со спонтанно развивающимся аутоиммунным сахарным диабетом 1-го типа) в дозе 200 мг/кг облегчает течение аутоиммунного инсулинового синдрома и существенно снижает количество интерферона- γ (IFN- γ) и CD4 (+) интерлейкин-17 (IL-17) (+) Т-клеток [49]. N. Nath и соавт. (2010) показали, что метформин (20–100 мг/кг) успешно замедлил прогрессирование заболевания, уменьшил инфильтрацию иммунных клеток и снизил экспрессию провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-17) и провоспалительных медиаторов, таких как матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) и хемокин RANTES/CCL5, в ЦНС животных с экспериментальным аутоиммунным энцефалитом (ЭАЭ). Авторы продемонстрировали, что метформин активировал AMPK в макрофагах и тем самым ингибировал биосинтез фосфолипидов и нейтральных липидов, а также подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов, индуцированных эндотоксином (ЛПС), и их медиаторов (iNOS и циклооксигеназа) [50].

Эффекты метформина на В-клетки включают модуляцию процессов активации и дифференци-



ровки, снижение продукции антител и влияние на воспаление, опосредованное В-клетками, играющее ключевую роль в патогенезе РС [51]. Влияние метформина на пути mTOR способствует снижению пролиферации воспалительных клеток и регулируемой дифференцировке иммунных клеток. Кроме того, эта модуляция влияет на процессы регенерации миелина и на механизмы выживания нейронов. В недавнем исследовании N. Sanadgol и соавт. (2020) было показано, что метформин (50 мг/кг массы тела в день) индуцирует ремиелинизацию у мышей с купризон-индуцированной демиелинизацией посредством прямой активации AMPK и опосредованной регуляции пути AMPK/Nrf2/mTOR в олигодендроцитах. Метформин также снизил содержание маркеров апоптоза мозга (соотношения расщепленной каспазы-3/ α -тубулина и Bax/Bcl-2) и улучшил двигательную активность мышей в тесте «Открытое поле» [52]. В другом исследовании изучалось влияние метформина на ремиелинизацию в «остром» и «отсроченном» периоде ЭАЭ. Метформин способствовал снижению демиелинизации и улучшению двигательных функций у мышей с ЭАЭ в «остром» периоде, однако не показал своей эффективности в «отсроченном» периоде [53].

В отличие от множества многообещающих фундаментальных исследований действия метформина на животной модели РС–ЭАЭ, количество работ, направленных на изучение влияния метформина на пациентах с РС, ограничено. Когортное исследование, проведенное L. Negrotto и соавт. на пациентах с РС, получающих метформин (850–1500 мг/день), продемонстрировало значительное снижение общего количества новых Т2-очагов и очагов, накапливающих контраст, в головном и спинном мозге по данным нейровизуализации. Эффект наблюдался после 6 месяцев терапии и продолжался до 24 месяцев. Кроме того, исследование показало повышенную экспрессию AMPK, сниженную выработку ИФН- γ и ИЛ-17 и повышенный процент Tregs у пациентов с РС, получавших метформин [54]. В 2024 году опубликованы результаты поискового проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования, целью которого было изучить эффективность и безопасность метформина в качестве адъювантной терапии к интерферону бета 1а (ИФН β -1а) у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС). У пациентов оценивались ИЛ-17, ИЛ-22, малоновый диальдегид (МДА), Т2-очаги на магнитно-резонансной томографии (МРТ) и расширенная шкала статуса инвалидизации (EDSS) на исходном уровне и через 6 месяцев. По результатам исследования было показано, что добавление метформина к ИФН β -1а способствовало снижению маркера

окислительного стресса — малоновому диальдегиду, однако статистически значимого эффекта на иммунологические, нейровизуализационные и клинические показатели обнаружено не было [55].

В настоящее время проводится несколько клинических исследований (I и IIa фаза), направленных на изучение эффективности метформина при РС. Эти исследования изучают воздействие метформина на процессы ремиелинизации, модулирование иммунных реакций и влияние на нейродегенерацию при различных подтипах РС. Результаты исследований еще не опубликованы, что не позволяет сделать выводы об успешности клинических исследований.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метформина при РС, однако необходимы более масштабные клинические испытания, чтобы окончательно установить терапевтическую ценность метформина, в частности его потенциал для улучшения существующих методов лечения РС и обеспечения нейропротекторного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В неврологии программы перепрофилирования лекарственных средств включают поиск препаратов, обладающих нейропротективной активностью или потенцирующих действие нейропротекторов, среди известных и широко применяемых лекарственных средств. Основанием для поиска нейропротективных свойств у препаратов иного назначения является тот факт, что сигнальные пути в клетке характеризуются большим количеством перекрестных взаимодействий, и некоторые из них могут вовлекаться в процесс стимулирования/интенсификации выживаемости нейронов. Найти такие пересечения возможно благодаря достижениям геномики, протеомики, биоинформатики, появлению мощных аналитических систем. Анализ современной литературы показал, что высоким нейропротекторным потенциалом обладают гипогликемические средства, в частности метформин. В настоящее время профилактическая и терапевтическая значимость метформина при заболеваниях нервной системы широко изучена. Согласно литературным данным, метформин может модифицировать процесс аутофагии, предотвращать митохондриальную дисфункцию, уменьшать нейровоспаление, оказывать нейропротективный эффект. Однако есть исследования, в которых не выявлены нейропротективные эффекты метформина. Это может быть связано с различиями в моделях животных и различными дозами препарата. Клинические исследования метформина в терапии заболеваний нервной системы продвигаются



Таблица 1

Эффекты метформина при заболеваниях центральной нервной системы (составлено авторами)

Table 1

Effects of metformin in diseases of the central nervous system (compiled by the authors)

Заболевание Disease	Животная модель или клинические испытания Animal model or clinical trials	Доза препарата / способ введения Dosage of the drug / route of administration	Механизмы, эффекты Mechanisms, effects	Ссылки на литературу References to literature
Болезнь Паркинсона Parkinson's disease	Мыши, МФТП-модель Mice, MPTP model	200 мг/кг, внутрибрюшинно 200 mg/kg, intraperitoneally	• улучшение двигательных функций; • improvement of motor functions; • повышение уровня дофамина в полосатом теле; • increased dopamine levels in the striatum; • снижение каспазы-3 и ингибирование апоптоза; • decreased levels of caspase-3 and inhibition of apoptosis; • снижение активации астроглии; • attenuation of astroglial activation; • активация AMPK и ингибирование mTOR; • AMPK activation and mTOR inhibition; • активация PP2A и снижение α-син pSer129; • activation of PP2A and reduction of pS129-α-syn; • повышение уровня нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) и активация нисходящих сигнальных путей (Akt, Erk1/2); • increased levels of neurotrophic factors (BDNF, GDNF) and activation of downstream signaling pathways (Akt, Erk1/2)	[19]
	Мыши, ротеноновая модель Mice, rotenone model	300 мг/кг, внутрибрюшинно 300 mg/kg, intraperitoneally	• предотвращение дегенерации дофаминергических нейронов в черной субстанции; • prevention of degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra; • снижение апоптоза, опосредованного каспазой-3; • attenuation of caspase-3-mediated apoptosis; • снижение накопления α-синуклеина; • decreased α-synuclein accumulation; • снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов (4-HNE, MDA); • decreased levels of lipid peroxidation products (4-HNE, MDA)	[17]
	Мыши, модель 6-гидроксидоamina (6-OHDA) Mice, 6-hydroxydo- tamine (6-OHDA) model	100–200 мг/кг, перорально 100–200 mg/kg, orally	• улучшение двигательных функций; • improvement of motor functions; • активация сигнальных путей AMPK, стимуляция продукции нейротрофического фактора BDNF; • activation of AMPK signaling pathway, stimulation of BDNF production; • подавление активации микроглии; • suppression of microglial activation	[16]
	Крысы, ЛПС- индуцированная модель Rats, LPS-induced model	150 мг/кг 2 раза в день, перорально 150 mg/kg 2 times a day, orally	• уменьшение количества активированных микроглиальных клеток; • decreased number of activated microglial cells; • снижение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6) и микроглиальных провоспалительных фенотипов; • decreased levels of proinflammatory cytokines (TNF, IL-1β, IL-6) and microglial proinflammatory phenotypes; • снижение выработки активных форм кислорода; • decreased production of reactive oxygen species	[56]



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Заболевание Disease	Животная модель или клинические испытания Animal model or clinical trials	Доза препарата / способ введения Dosage of the drug / route of administration	Механизмы, эффекты Mechanisms, effects	Ссылки на литературу References to literature
Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease	Трансгенные мыши A β PP A β PP transgenic mice	350 мг/кг, перорально 350 mg/kg, orally	- повышение чувствительности к инсулину у самцов; - increased insulin sensitivity in males; - увеличение продолжительности жизни у самок; - extended lifespan in females	[34]
	Мыши SAMP8 SAMP8 mice	20–200 мг/кг, подкожно 20–200 mg/kg, subcutaneously	- улучшение обучения и памяти; - improvement of learning and memory; - снижение гиперфосфорилирования белков tau и APPc99; - reduction of hyperphosphorylation of tau and APPc99 proteins	[36]
	Крысы, скополамин- индуцированные когнитивные нарушения Rats, scopolamine- induced cognitive impairment	50, 100–200 мг/кг, через зонд 50, 100–200 mg/kg, via tube	- улучшение обучения и памяти; - improvement of learning and memory; - повышение уровня фосфорилированной AMPK; - increased levels of phosphorylated AMPK; - снижение уровня малонового диальдегида (MDA); - decreased levels of malondialdehyde (MDA); - повышение активности супероксиддисмутазы (SOD) в гиппокампе; - increased superoxide dismutase (SOD) activity in the hippocampus	[39]
	Трансгенные мыши APP/PS1 APP/PS1 transgenic mice	4 мг/мл в питьевой воде 4 mg/ml in drinking water	- способствование фагоцитозу белков Aβ и tau за счет усиления способности микроглиальной аутофагии - promotion of the phagocytosis of Aβ and tau proteins due to enhanced microglial autophagy capability	[35]
	Клинические данные Clinical data	2000 мг/день 2000 mg/day	- снижение риска развития деменции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа; - reduced risk of developing dementia in patients with type 2 diabetes mellitus; - улучшение результатов селективного теста на память у пациентов с легкими когнитивными нарушениями без диабета; - improved selective reminding test performance in patients with mild cognitive impairment without diabetes; - снижение уровней tau и фосфорилированного tau в СМЖ; - decreased levels of tau and phosphorylated tau in CSF	[42–44]
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	Мыши C57BL/6 и SJL, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит C57BL/6 and SJL mice, experimental autoimmune encephalomyelitis	20–100 мг/кг, через зонд 20–100 mg/kg, via tube	- замедление прогрессирования заболевания; - attenuation of the disease progression; - ограничение инфильтрации мононуклеарных клеток в ЦНС; - restriction of mononuclear cell infiltration into the central nervous system; - снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН-γ и ФНО-α) в ЦНС; - down-regulation of the expression of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-17, IFN-γ and TNF-α) in the central nervous system; - подавление экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 и хемокина (RANTES); - suppression of matrix metalloproteinase 9 and chemokine (RANTES) expression	[50]



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Заболевание Disease	Животная модель или клинические испытания Animal model or clinical trials	Доза препарата / способ введения Dosage of the drug / route of administration	Механизмы, эффекты Mechanisms, effects	Ссылки на литературу References to literature
	Мыши C57BL/6, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит C57BL/6 mice, experimental autoimmune encephalomyelitis	100 мг/кг, через зонд 100 mg/kg, via tube	• снижение уровня Th17 и способствование пролиферации Tregs; • decreased Th17 levels and promotion of Tregs proliferation; • повышение уровней противовоспалительных цитокинов, трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и ИЛ-10; • increased levels of anti-inflammatory cytokines, transforming growth factor-β (TGF-β) and IL-10; • подавление активации пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR); • suppression of activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway	[48]
	Крысы, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит Rats, experimental autoimmune encephalomyelitis	150 мг/кг, через зонд 150 mg/kg, via tube	• ослабление клинических симптомов; • alleviation of clinical symptoms; • повышение уровней Tregs и снижение уровней Th1 и Th17 в периферической нервной системе (ПНС) и ЦНС; • increased levels of Tregs and decreased levels of Th1 and Th17 in the peripheral nervous system (PNS) and CNS; • снижение демиелинизации и потери аксонов; • attenuation of demyelination and axonal loss; • ослабление воспалительных реакций и повышение экспрессии нейротрофических факторов, посредством активации AMPK; • attenuation of inflammatory responses and increased expression of neurotrophic factors via AMPK activation; • подавление окислительного стресса; • suppression of oxidative stress	[57, 58]
	Пациенты с ремиттирующим РС, когортное исследование Patients with relapsing-remitting MS, cohort study	850–1500 мг/день 850–1500 mg/day	• снижение общего количества новых T2-очагов и очагов, накапливающих контраст, в головном и спинном мозге; • decrease in the total number of new T2 lesions and contrast-enhancing lesions in the brain and spinal cord; • повышение экспрессии мРНК AMPK; • increased AMPK mRNA expression; • снижение выработки ИФН-γ и ИЛ-17 и повышение процента Tregs; • decreased production of IFN-γ and IL-17 and an increase in the percentage of Tregs	[54]
	Пациенты с ремиттирующим РС, клиническое исследование Patients with relapsing-remitting MS, clinical trial	2000 мг/день 2000 mg/day	• снижение уровня малонового диальдегида (MDA) • decreased levels of malondialdehyde (MDA)	[55]



медленно, большинство из них представляют собой проспективные или ретроспективные клинические исследования, крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований по-прежнему не хватает. Данные обобщены в таблице 1.

Таким образом, настоящий обзор литературы подтверждает, что метформин может рассматриваться как потенциальный препарат для профилактики и терапии заболеваний ЦНС, однако для обеспечения более адекватной клинической доказательной поддержки необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение ис-

следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang Y.W., He S.J., Feng X., Cheng J., Luo Y.T., Tian L., Huang Q. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:2421–2429. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S141675>.
- Tan M.H., Alquraini H., Mizokami-Stout K., MacEachern M. Metformin: From research to clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):819–843. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.008>.
- Labuzek K., Liber S., Gabryel B., Adamczyk J., Okopień B. Metformin increases phagocytosis and acidifies lysosomal/endosomal compartments in AMPK-dependent manner in rat primary microglia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2010;381(2):171–186. <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0477-x>.
- Demaré S., Kothari A., Calcutt N.A., Fernyhough P. Metformin as a potential therapeutic for neurological disease: mobilizing AMPK to repair the nervous system. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(1):45–63. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1847645>.
- Dziedzic A., Saluk-Bijak J., Miller E., Bijak M. Metformin as a potential agent in the treatment of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):5957. <https://doi.org/10.3390/ijms21175957>.
- Tahmi M., Benitez R., Luchsinger J.A. metformin as a potential prevention strategy for Alzheimer's disease and Alzheimer's disease related dementias. *J Alzheimer's Dis*. 2024;101(s1):S345–S356. <https://doi.org/10.3233/JAD-240495>.
- Agostini F., Masato A., Bubacco L., Bisaglia M. Metformin repurposing for parkinson disease therapy: opportunities and challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):398. <https://doi.org/10.3390/ijms23010398>.
- Li H., Liu R., Liu J., Qu Y. The role and mechanism of metformin in the treatment of nervous system diseases. *Biomolecules*. 2024;14(12):1579. <https://doi.org/10.3390/biom14121579>.
- Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9996):896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;13(Suppl 1):318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>.
- Liu T., Wu H., Wei J. Molecular insights into Parkinson's disease and type 2 diabetes mellitus: Metformin's role and genetic pathways explored. *Exp Neurol*. 2025;385:115137. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2025.115137>.
- Biosa A., Outeiro T. F., Bubacco L., Bisaglia M. Diabetes mellitus as a risk factor for parkinson's disease: a molecular point of view. *Mol Neurobiol*. 2018;55(11):8754–8763. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1025-9>.
- Wahlqvist M.L., Lee M.S., Hsu C.C., Chuang S.Y., Lee J.T., Tsai H.N. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with Type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(6):753–758. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.010>.
- Mihaylova M.M., Shaw R J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*. 2011;13(9):1016–1023. <https://doi.org/10.1038/ncb2329>.
- Wang M., Pan W., Xu Y., Zhang J., Wan J., Jiang, H. Microglia-mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases. *J Inflamm Res*. 2022;15:3083–3094. <https://doi.org/10.2147/JIR.S350109>.
- Ryu Y.K., Go J., Park H.Y., Choi Y. K., Seo Y.J., Choi J.H., Rhee M., Lee T.G., Lee C.H., Kim K.S. Metformin regulates astrocyte reactivity in Parkinson's disease and normal



- aging. *Neuropharmacology*. 2020;175:108173. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108173>.
17. Ozbey G., Nemutlu-Samur D., Parlak H., Yildirim S., Aslan M., Tanriover G., Agar A. Metformin protects rotenone-induced dopaminergic neurodegeneration by reducing lipid peroxidation. *Pharmacol Rep*. 2020;72(5):1397–1406. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00095-1>.
18. Pérez-Revuelta B.I., Hettich M.M., Ciociaro A., Rotermund C., Kahle P.J., Krauss S., Di Monte D.A. Metformin lowers Ser-129 phosphorylated α -synuclein levels via mTOR-dependent protein phosphatase 2A activation. *Cell Death Dis*. 2014;5(5):e1209. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.175>.
19. Katila N., Bhurtel S., Shadfar S., Srivastav S., Neupane S., Ojha U., Jeong G.S., Choi D.Y. Metformin lowers α -synuclein phosphorylation and upregulates neurotrophic factor in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2017;125:396–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.015>.
20. Du M.R., Gao Q.Y., Liu C.L., Bai L.Y., Li T., Wei F.L. Exploring the pharmacological potential of metformin for neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020;14:838173. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.838173>.
21. Zhou C., Peng B., Qin Z., Zhu W., Guo C. Metformin attenuates LPS-induced neuronal injury and cognitive impairments by blocking NF- κ B pathway. *BMC neuroscience*. 2021;22(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00678-5>.
22. Maystrenko V., Ivleva I., Krytskaya D., Zubov A., Ivlev A., Karpenko M. Changes in activity of μ - and m-calpains and signs of neuroinflammation in the hippocampus and striatum of rats after single intraperitoneal injection of subseptic dose of endotoxin. *Metab Brain Dis*. 2021;36(7):1917–1928. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00755-y>.
23. Ismael A.A., Espinosa-Oliva A.M., Santiago M., García-Quintanilla A., Oliva-Martín M.J., Herrera A.J., Venero J.L., de Pablos R.M. Metformin, besides exhibiting strong in vivo anti-inflammatory properties, increases mptp-induced damage to the nigrostriatal dopaminergic system. *Toxicol Applied Pharmacol*. 2016;298:19–30. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.03.004>.
24. Shi Q., Liu S., Fonseca V.A., Thethi T.K., Shi L. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ open*. 2019;9(7):e024954. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024954>.
25. Ping F., Jiang N., Li Y. Association between metformin and neurodegenerative diseases of observational studies: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001370. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001370>.
26. Xie Y., Wang J., Jiang J., Liu F., Zhang Y. Do oral antidiabetic medications alter the risk of Parkinson's disease? An updated systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2023;44(12):4193–4203. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06965-9>.
27. Athauda D., MacLagan K., Skene S. S., Bajwa-Joseph M., Letchford D., Chowdhury K., Hibbert S., Budnik N., Zampedri L., Dickson J., Li Y., Aviles-Olmos I., Warner T.T., Limousin P., Lees A.J., Greig N.H., Tebbs S., Foltynie T. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10103):1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4).
28. Isop L.M., Neculau A.E., Necula R.D., Kakucs C., Moga M.A., Dima L. Metformin: the winding path from understanding its molecular mechanisms to proving therapeutic benefits in neurodegenerative disorders. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2023;16(12):1714. <https://doi.org/10.3390/ph16121714>.
29. Ryu Y.K., Park H.Y., Go J., Choi D.H., Kim Y.H., Hwang J.H., Noh J.R., Lee T.G., Lee C.H., Kim K.S. Metformin inhibits the development of L-DOPA-Induced dyskinesia in a murine model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5715–5726. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0752-7>.
30. Burillo J., Marqués P., Jiménez B., González-Blanco C., Benito M., Guillén C. insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells*. 2021;10(5):1236. <https://doi.org/10.3390/cells10051236>.
31. Ansari M.A., Al-Jarallah A., Babiker F.A. Impaired insulin signaling alters mediators of hippocampal synaptic dynamics/plasticity: a possible mechanism of hyperglycemia-induced cognitive impairment. *Cells*. 2023;12(13):1728. <https://doi.org/10.3390/cells12131728>.
32. Kruczkowska W., Gałęzewska J., Buczek P., Pluciennik E., Kciuk M., Śliwińska A. Overview of metformin and neurodegeneration: a comprehensive review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2025;18(4):486. <https://doi.org/10.3390/ph18040486>.
33. Poor S.R., Ettcheto M., Cano A., Sanchez-Lopez E., Manzine P.R., Olloquequi J., Camins A., Javan M. Metformin a potential pharmacological strategy in late onset Alzheimer's disease treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2021;14(9):890. <https://doi.org/10.3390/ph14090890>.
34. DiTacchio K.A., Heinemann S.F., Dziewczapolski G. Metformin treatment alters memory function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2015;44(1):43–48. <https://doi.org/10.3233/JAD-141332>.
35. Chen Y., Zhao S., Fan Z., Li Z., Zhu Y., Shen T., Li K., Yan Y., Tian J., Liu Z., Zhang B. Metformin attenuates plaque-associated tau pathology and reduces amyloid- β burden in APP/PS1 mice. *Alzheimer's Res Ther*. 2021;13(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00761-9>.
36. Farr S.A., Roesler E., Niehoff M.L., Roby D.A., McKee A., Morley J.E. Metformin improves learning and memory in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2019;68(4):1699–1710. <https://doi.org/10.3233/JAD-181240>.
37. Ou Z., Kong X., Sun X., He X., Zhang L., Gong Z., Huang J., Xu B., Long D., Li J., Li Q., Xu L., Xuan A. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun*. 2018;69:351–363. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.009>.
38. Liu D., Cao H., Baranova A., Xu C., Zhang F. Opposite causal effects of type 2 diabetes and metformin on Alzheimer's



- disease. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2025;12(6):100129. <https://doi.org/10.1016/j.tpad.2025.100129>.
39. Aksoz E., Gocmez S.S., Sahin T.D., Aksit D., Aksit H., Utkan T. The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacol Rep.* 2019;71(5):818–825. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.015>.
 40. Foretz M., Guigas B., Bertrand L., Pollak M., Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20(6):953–966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>.
 41. Chin-Hsiao T. Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients. *Aging Dis.* 2019;10(1):37–48. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1202>.
 42. Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., Ichise M., Manly J., Devanand D.P., Bagiella E. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimer's Dis.* 2016;51(2):501–514. <https://doi.org/10.3233/JAD-150493>.
 43. Koenig A.M., Mechanic-Hamilton D., Xie S.X., Combs M.F., Cappola A.R., Xie L., Detre J.A., Wolk D.A., Arnold S.E. Effects of the insulin sensitizer metformin in alzheimer disease: pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(2):107–113. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000202>.
 44. Pomilio C., Pérez N.G., Calandri I., Crivelli L., Allegri R., ADNI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Sevlever G., Saravia F. Diabetic patients treated with metformin during early stages of Alzheimer's disease show a better integral performance: data from ADNI study. *GeroScience.* 2022;44(3):1791–1805. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00568-6>.
 45. Luo A., Ning P., Lu H., Huang H., Shen Q., Zhang D., Xu F., Yang L., Xu Y. Association between metformin and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of clinical observational studies. *J Alzheimer's Dis.* 2022;88(4):1311–1323. <https://doi.org/10.3233/JAD-220180>.
 46. Barbera M., Lehtisalo J., Perera D., Aspö M., Cross M., De Jager Looft C.A., Falaschetti E., Friel N., Luchsinger J.A., Gavelin H.M., Peltonen M., Price G., Neely A.S., Thunborg C., Tuomilehto J., Mangialasche F., Middleton L., Ngandu T., Solomon A., Kivipelto M., ... MET-FINGER study team. A multimodal precision-prevention approach combining lifestyle intervention with metformin repurposing to prevent cognitive impairment and disability: the MET-FINGER randomised controlled trial protocol. *Alzheimer's Res Ther.* 2024;16(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01355-x>.
 47. Luchsinger J.A. Metformin in Alzheimer's Dementia Prevention (MAP). Columbia University; 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04098666> (accessed: 08.04.2025).
 48. Sun Y., Tian T., Gao J., Liu X., Hou H., Cao R., Li B., Quan M., Guo L. Metformin ameliorates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating T helper 17 and regulatory T cells in mice. *J Neuroimmunol.* 2016;292:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.01.014>.
 49. Duan W., Ding Y., Yu X., Ma D., Yang B., Li Y., Huang L., Chen Z., Zheng J., Yang C. Metformin mitigates autoimmune insulinitis by inhibiting Th1 and Th17 responses while promoting Treg production. *Am J Transl Res.* 2019;11(4):2393–2402.
 50. Nath N., Khan M., Paintlia M.K., Singh I., Hoda M.N., Giri S. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis. *J Immunol.* 2009;182(12):8005–8014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803563>.
 51. Frasca D., Diaz A., Romero M., Blomberg B.B. Metformin enhances B cell function and antibody responses of elderly individuals with type-2 diabetes mellitus. *Front Aging.* 2021;2:715981. <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.715981>.
 52. Sanadgol N., Barati M., Houshmand F., Hassani S., Clarner T., Shahlaei M., Golab F. Metformin accelerates myelin recovery and ameliorates behavioral deficits in the animal model of multiple sclerosis via adjustment of AMPK/Nrf2/mTOR signaling and maintenance of endogenous oligodendrogenesis during brain self-repairing period. *Pharmacol Rep.* 2020;72(3):641–658. <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00019-8>.
 53. Gilbert E.A.B., Livingston J., Flores E.G., Khan M., Kandavel H., Morshead C.M. Metformin treatment reduces inflammation, dysmyelination and disease severity in a mouse model of multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res.* 2024;1822:148648. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148648>.
 54. Negrotto L., Farez M.F., Correale J. Immunologic effects of metformin and pioglitazone treatment on metabolic syndrome and multiple sclerosis. *JAMA Neurology.* 2016;73(5):520–528. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4807>.
 55. Abdelgaied M.Y., Rashad M.H., El-Tayebi H.M., Solayman M.H. The impact of metformin use on the outcomes of relapse-remitting multiple sclerosis patients receiving interferon beta 1a: an exploratory prospective phase II open-label randomized controlled trial. *J Neurol.* 2024;271(3):1124–1132. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12113-2>.
 56. Tayara K., Espinosa-Oliva A.M., García-Domínguez I., Ismaiel A.A., Boza-Serrano A., Deierborg T., Machado A., Herrera A.J., Venero J.L., de Pablos R.M. Divergent effects of metformin on an inflammatory model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:440. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00440>.
 57. Paintlia A.S., Mohan S., Singh, I. Combinatorial effect of metformin and lovastatin impedes t-cell autoimmunity and neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4:10.4172/2155-9899.1000149. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000149>.
 58. Paintlia A.S., Paintlia M.K., Mohan S., Singh A.K., Singh I. AMP-activated protein kinase signaling protects oligodendrocytes that restore central nervous system functions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Am J Pathol.* 2013;183(2):526–541. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.030>.



Об авторах

* **Замира Магомедовна Муружева** — к.м.н., заведующая неврологическим отделением ЛОКБ; научный сотрудник лаборатории нейрохимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ ИЭМ; доцент кафедры нормальной физиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-2789-8431>; SPIN: 9248-3689

Анна Валерьевна Васильева — врач-невролог неврологического отделения ГБУЗ ЛОКБ, аспирант ИМЧ РАН.
E-mail: ann.valeryevna@mail.ru;
<https://orcid.org/0009-0008-6187-623X>

Дарья Алексеевна Обухова — младший научный сотрудник лаборатории нейрохимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ ИЭМ. E-mail: obuhowadaria@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-4287-0808>; SPIN: 3164-3927

Олег Николаевич Эргашев — д.м.н., профессор, ИО директора ФГБНУ ИЭМ. E-mail: ergashew@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5188-8900>; SPIN: 2970-2672

Марина Николаевна Карпенко — д.б.н., заведующая лабораторией нейрохимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ ИЭМ.

E-mail: mnkarpenko@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>; SPIN: 6098-2715

Татьяна Михайловна Алексеева — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии с клиникой ИМО.
E-mail: atmspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; SPIN: 3219-2846

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Zamira M. Muruzheva** — Cand. Sci. (Med.), Head of the neurological department of the Leningrad Clinical Hospital; researcher at the Laboratory of Neurochemistry of the Physiological Department named after Academician I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor of the Department of Normal Physiology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2789-8431>; SPIN: 9248-3689

Anna V. Vasilieva — Neurologist of the Neurological Department of the State Budgetary Institution of Healthcare of the Leningrad Regional Clinical Hospital; graduate student N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, RAS. E-mail: ann.valeryevna@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-6187-623X>

Daria A. Obukhova — Junior Researcher, Laboratory of Neurochemistry of the Physiological Department named after Academician I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine.

E-mail: obuhowadaria@gmail.com;
<https://orcid.org/0009-0002-4287-0808>; SPIN: 3164-3927

Oleg N. Ergashev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting Director, Institute of Experimental Medicine. E-mail: ergashew@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5188-8900>; SPIN: 2970-2672

Marina N. Karpenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurochemistry of the Physiological Department named after Academician I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine.

E-mail: mnkarpenko@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>; SPIN: 6098-2715

Tatiana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with the Clinic of the IMO.
E-mail: atmspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; SPIN: 3219-2846