

УДК 616.12-005.4:616.399:615.27

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-5-12>

Эффекты метформина на продукцию церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца

Дылева Ю.А.¹, Горбатовская Е.Е.^{1,2}, Долматова С.Е.^{1,2}, Иванов С.В.¹, Фанаскова Е.В.¹, Груздева О.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, б-р им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффекты метформина на уровень экспрессии генов ферментов синтеза церамидов (Cer) и общее содержание и спектр церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование включен 41 пациент с ИБС, которому планировалось проведение аортокоронарного шунтирования. Образцы подкожной, эпикардальной и периваскулярной жировой ткани (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ) были получены во время оперативного вмешательства, адипоциты ЖТ изолировали и культивировали в течение суток с добавлением метформина (Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 1 и 10 ммоль/л. Оценку экспрессии ферментов синтеза церамидов *de novo* проводили методом количественной полимеразной цепной реакции на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Общее содержание и спектр Cer устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного пакета Statistica 12.

Результаты. Метформин в концентрации 1 ммоль/л статистически значимо снижал генную экспрессию ферментов серинпальмитоилтрансферазы-1 (SPTLC1) в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ, церамидсинтазы-2 (CERS2) в ЭЖТ и ПЖТ, церамидсинтазы-4 (CERS4) в ЭЖТ и ПВЖТ и повышал экспрессию ферментов дигидроцерамиддесатуразы (DEGS1) в ЭЖТ и ПЖТ. Метформин в концентрации 10 ммоль/л снижал уровень мРНК SPTLC1 и CERS2 в ЭЖТ, CERS4 в ЭЖТ и ПВЖТ. Выявлено снижение содержания Cer d18:1/16:0 в ЭЖТ при концентрации метформина 1 ммоль/л и Cer d18:1/18:0 в ЭЖТ и ПВЖТ, Cer d18:1/20:0 в ПЖТ и ЭЖТ при концентрациях 1 и 10 ммоль/л.

Заключение. Показана потенциальная способность метформина в экспериментах *in vitro* ингибировать синтез церамидов *de novo* в изолированных адипоцитах ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и снижать содержание в жировых клетках церамидов, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.

Ключевые слова: церамиды, метформин, жировая ткань, ишемическая болезнь сердца

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

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

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 20.03.2023).

✉ Горбатовская Евгения Евгеньевна, eugenia.tarasowa@yandex.ru

Для цитирования: Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Долматова С.Е., Иванов С.В., Фанаскова Е.В., Груздева О.В. Эффекты метформина на продукцию церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):5–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-5-12>.

Effects of metformin on ceramide production in local fat depots in patients with coronary artery disease

Dyleva Yu.A.¹, Gorbatovskaya E.E.^{1,2}, Dolmatova S.E.^{1,2}, Ivanov S.V.¹,
Fanaskova E.V.¹, Gruzdeva O.V.^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6 Academician Barbarash Blvd., 650002 Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University
22a Voroshilov St., 650029 Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effects of metformin on the expression level of ceramide (Cer) synthesis enzyme genes, and on the total content and spectrum of ceramides in local fat depots in patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. The study included 41 patients with CHD, who were scheduled to undergo coronary artery bypass graft. Samples of subcutaneous, epicardial, and perivascular adipose tissue (SAT, EAT, and PVAT) were obtained during surgery, adipose tissue adipocytes were isolated and cultured for 24 hours with the addition of metformin (Sigma-Aldrich, USA) at concentrations of 1 and 10 mmol/l. The expression characteristics of *de novo* ceramide synthesis enzymes were assessed by quantitative polymerase chain reaction on a ViiA 7 amplifier (Applied Biosystems, USA). The total content and spectrum of Cer were determined by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 12 software package.

Results. Metformin at a concentration of 1 mmol/l statistically significantly decreased the gene expression of the enzymes serine palmitoyltransferase-1 (SPTLC1) in SAT, EAT and PVAT, ceramide synthase-2 (CERS2) in EAT and SAT, ceramide synthase-4 (CERS4) in EAT and PVAT, and increased dihydroceramide desaturase (DEGS1) in EAT and SAT. Metformin at a concentration of 10 mmol/l decreased the level of SPTLC1 and CERS2 mRNA in EAT, CERS4 in EAT and PVAT. A significant decrease in the content of Cer d18:1/16:0 in EAT at a metformin concentration of 1 mmol/l, and Cer d18:1/18:0 in EAT and PVAT, Cer d18:1/20:0 in SAT and EAT at concentrations of 1 and 10 mmol/l was revealed.

Conclusion. Thus, the potential ability of metformin to inhibit *de novo* ceramide synthesis in isolated SAT, EAT and PVAT adipocytes and to reduce the content of ceramides associated with adverse cardiovascular events in fat cells was demonstrated in *in vitro* experiments.

Keywords: ceramides, metformin, adipose tissue, coronary heart disease

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 “Development of Innovative Models for Managing the Risk of Developing Diseases of the Circulatory System, Taking into Account Comorbidity Based on the Study of Fundamental, Clinical, and Epidemiological Mechanisms and Organizational Technologies of Medical Care in the Industrial Region of Siberia”.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Minutes No. 12 dated March 20, 2023).

For citation: Dyleva Yu.A., Gorbatovskaya E.E., Dolmatova S.E., Ivanov S.V., Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V. Effects of metformin on ceramide production in local fat depots in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):5–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-5-12>.

ВВЕДЕНИЕ

Метформин является старейшим пероральным гипогликемическим препаратом первой линии для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. За последние два десятилетия метформин помимо своей эффективности в контексте гипогликемической терапии продемонстрировал ряд других положительных эффектов как в экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях.

Среди наиболее значимых плеiotропных эффектов препарата следует отметить его кардиопротективные свойства [1] и влияние на модифицируемые сердечно-сосудистые факторы риска, такие как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность [2–4], подавление окислительного стресса в клетках сосудов и снижение воспалительных реакций [5–7]. Кроме того, растет количество данных, демонстрирующих эффективность метформина во вторичной кардиоваскулярной профилактике [8]. Плеiotропные эффекты скорее всего опосредуются, как было показано в исследованиях, через способность препарата подавлять дифференцировку адипоцитов и модулировать их функциональную активность, уменьшая воспаление жировой ткани, тем самым потенциально снижая риск сердечного фиброза, который приводит к структурным изменениям, систолической и диастолической дисфункции миокарда.

С помощью методов нецелевой и целевой липидомики, комплексного и передового аналитического подхода изучения изменений в липидоме было оценено влияние метформина на липидом сыворотки крови при ожирении и СД. Препарат продемонстрировал положительные эффекты, в значительной степени снижая некоторые классы липидов, роль которых на сегодняшний день показана в развитии ожирения, СД и кардиоваскулярной патологии [9–12]. Вместе с тем жировая ткань (ЖТ) сердца и сосудов также может выступать в качестве потенциального источника сложных липидов, поскольку ее эпикардиальный и периваскулярный компартменты локализованы в непосредственной близости к очагу атеросклеротического поражения.

В этой связи особый интерес представляет класс сфинголипидов, в особенности их представители церамиды (Cer), которые, согласно экспериментальным и клиническим исследованиям, ассоциированы с развитием и прогрессированием атеросклероза [13, 14]. В настоящее время остается открытым вопрос, способен ли метформин модулировать функциональную активность локальных жировых депо сердца и регулировать синтез церамидов, ассоциированных с коронарогенными заболеваниями.

Цель исследования: оценить эффекты метформина на уровень экспрессии генов ферментов синтеза церамидов *de novo* и общее содержание и спектр церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование были наличие стабильной ИБС, показания для проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). Критериями исключения из исследования являлись возраст пациентов старше 75 лет, инфаркт миокарда, нарушение углеводного обмена (сахарный диабет 1-го и 2-го типа), а также наличие клинически значимых сопутствующих патологий (почечная недостаточность, печеночная недостаточность, анемия, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания).

Таким образом в исследование был включен 41 пациент, соответствующий критериям включения и исключения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 20.03.2023) и соответствовало принципам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с учетом изменений, принятых в 2013 г., а также «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003).

Всем пациентам при поступлении в стационар проводили сбор анамнеза, измеряли рост (м) и вес (кг), производили расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца	
Показатель	Пациенты с ИБС, n = 41
Мужчины, n (%)	27 (66)
Возраст, лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	66,2 (48,5; 70,3)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	26,9 (22,1; 29,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (73)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	21 (56)
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (61)
Дислипидемия, n (%)	20 (49)
Курение, n (%)	21 (56)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	3 (7)
Атеросклероз одной коронарной артерии, n (%)	6 (15)
Атеросклероз двух коронарных артерий, n (%)	7 (17)

Окончание табл. 1

Показатель	Пациенты с ИБС, <i>n</i> = 41
Атеросклероз трех и более коронарных артерий, <i>n</i> (%)	28 (68)
Атеросклероз других бассейнов, <i>n</i> (%)	8 (20)
Хроническая сердечная недостаточность I ФК, <i>n</i> (%)	28 (68)
Хроническая сердечная недостаточность II ФК, <i>n</i> (%)	13 (32)
Хроническая сердечная недостаточность III ФК, <i>n</i> (%)	0
Хроническая сердечная недостаточность IV ФК, <i>n</i> (%)	0
Отсутствие стенокардии, <i>n</i> (%)	3 (7)
Стенокардия I ФК, <i>n</i> (%)	0
Стенокардия II ФК, <i>n</i> (%)	14 (34)
Стенокардия III ФК, <i>n</i> (%)	24 (57)
Стенокардия IV ФК, <i>n</i> (%)	0
Фракция выброса, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	53,6 (46,3; 58,9)
Аспирин, <i>n</i> (%)	38 (93)
Клопидогрель, <i>n</i> (%)	6 (15)
Варфарин, <i>n</i> (%)	0
Бета-блокаторы, <i>n</i> (%)	37 (90)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, <i>n</i> (%)	31 (76)
Статины, <i>n</i> (%)	41 (100)
Блокаторы Са-каналов, <i>n</i> (%)	31 (76)
Нитраты, <i>n</i> (%)	1 (2)
Диуретики, <i>n</i> (%)	33 (81)

Примечание. ФК – функциональный класс.

В анамнезе пациентов, включенных в исследование, чаще фиксировали такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертензия, дислипидемия, курение. Фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу была сохранной. В течение госпитального периода пациенты получали стандартное медикаментозное лечение, соответствующее рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (2020) и Европейского общества кардиологов (2020) (см. табл. 1).

Получение образцов жировой ткани сердечной локализации и выделение изолированных адипоцитов осуществляли согласно ранее изложенной методике [15]. Для оценки влияния препарата на функциональную активность адипоцитов подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ соответственно) клетки культивировали в течение 24 ч с добавлением метформина (Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 1 и 10 ммоль/л. Для получения необходимых концентраций метформина разводили полной культуральной средой M199, содержащей раствор глюкозы в концентрации 5,3 ммоль/л и дексаметазон 10-9М. Данные вещества необходимы для создания максималь-

но приближенного к физиологическому состоянию адипоцитов в организме.

Далее в лунки стерильного 24-луночного планшета (Greiner, Германия) вносили адипоциты в количестве 2×10^6 и доводили до объема 1 мл содержимое лунки полной культуральной средой M199. Среда содержала глюкозу в конечной концентрации 5,3 ммоль/л, дексаметазон 10-9М и метформин в заданной концентрации. Клетки культивировали в течение суток в CO₂-инкубаторе (CB-53, BINDER, Германия) при 37 °C и 5%-м CO₂. По истечении времени инкубации культивируемые клетки аккуратно забирали для последующего определения экспрессии генов.

Экспрессию ферментов синтеза церамидов в изолированных адипоцитах оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США) с использованием праймеров (ЗАО «Евроген», Россия), указанных в табл. 2.

Таблица 2

Последовательность нуклеотидов в праймерах ферментов, участвующих в синтезе церамидов <i>de novo</i>			
Ген	Направленность	Sequence (5'→3')	Длина праймера
Серинпаль-митоилтрансферазы субъединицы C1 (<i>SPTLC1</i>)	Forward primer	aggaagcggctaactatggc	20
	Reverse primer	ccagagatcagaatcccttc	22
Церамид-синтазы 2 (<i>CERS2</i>)	Forward primer	ggacgtgtctacgccaaagc	20
	Reverse primer	atgttcaagagggcagccagt	21
Церамид-синтазы 4 (<i>CERS4</i>)	Forward primer	caggactgtgtggcagccct	20
	Reverse primer	cgttgggcttactgtgcctc	20
Дигидро-церамид-десатуразы 1 (<i>DEGS1</i>)	Forward primer	ccactgagctggagtttct	20
	Reverse primer	caggaattgtagtggagggt	22

Общее содержание и спектр церамидов в адипоцитах оценивались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием ионов-прекурсоров фрагмента с *m/z* 264 в диапазоне отношения масса/заряд от 500 до 700 (ВЭЖХ-МС). Предварительно проводили жидкостно-жидкостную экстракцию с помощью хлороформа, метанола и воды. Расчет концентрации церамидов проводили с использованием калибровочных стандартов (нг/мл). Система ВЭЖХ-МС/МС состояла из tandemного тройного квадрупольного масс-спектрометрического детектора Sciex QTRAP 5500 (ab Sciex, США) и жидкост-

ного хроматографа Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США). Для хроматографического определения церамидов в адипоцитах ЖТ применяли колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18, $2,1 \times 100$ мм, 1,8 мкм (Agilent Technologies, США) с предколонкой Security Guard (Phenomenex, США). Идентификация церамидов была проведена с помощью скриптов LipidMatch с использованием номенклатуры липидов LipidMaps.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 12. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$, качественные данные – частотными показателями в абсолютных и относительных единицах n (%). Определение межгрупповых различий проведено с помощью непараметрических критериев. Для сравнения трех зависимых групп использовали критерий Фридмана, попарное сравнение осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. Используя поправку

Бонферрони, за критический уровень значимости принимали $p \leq 0,017$ при сравнении трех исследуемых групп, при сравнении двух групп различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным проведенного исследования было установлено модулирующее влияние метформина на функциональную активность адипоцитов жировой ткани сердца. Изученные концентрации метформина 1 и 10 ммоль/л однонаправленно влияли на экспрессию генов ферментов синтеза церамидов *de novo* в культуре адипоцитов подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации лиц с ИБС. Однако эффект препарата в концентрации 1 ммоль/л был более выражен по сравнению с 10 ммоль/л. Так, среди пациентов с ИБС отмечалось снижение экспрессии гена фермента первой реакции синтеза церамидов *de novo* серинпальмитойлтрансферазы-1 (*SPTLC1*) в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ (рис.).

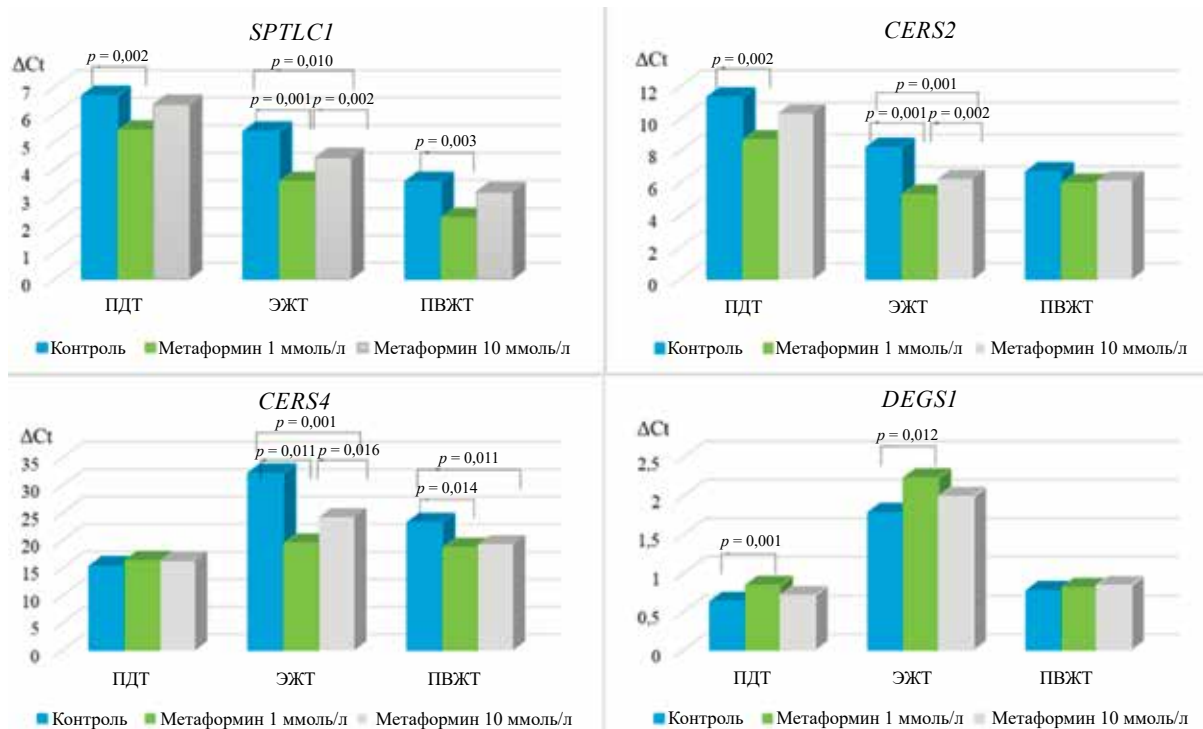


Рисунок. Оценка влияния метформина на уровень экспрессии серинпальмитойлтрансферазы-1 (*SPTLC1*), церамидсинтазы 2 (*CERS2*), церамидсинтазы 4 (*CERS4*), дигидроцерамиддесатуразы (*DEGS1*) в адипоцитах различной локализации у пациентов с ИБС. ΔCt (дельта Ct) – разница между пороговыми циклами (Ct) для исследуемого гена и референсного гена в одной и той же пробе

У лиц с ИБС 1 ммоль/л метформина также подавлял экспрессию генов ферментов, ответственных за видовое разнообразие церамидов: церамидсинтазы-4 (*CERS4*) в ЭЖТ и ПВЖТ, церамидсинтазы-2 (*CERS2*) в ЭЖТ и ПЖТ, синтезирующих церамиды с длинной

углеводородной цепью C16-C24. Кроме того, метформин в концентрации 1 ммоль/л повышал уровень экспрессии гена дигидроцерамиддесатуразы (*DEGS1*) – фермента заключительной стадии синтеза церамидов *de novo* в ЭЖТ и ПЖТ.

При изучении церамидного профиля адипоцитов, культивированных с метформином, у пациентов с ИБС выявлены церамиды, содержащие остатки насыщенных жирных кислот: Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/24:0. Показано, что метформин в концентрациях 1 и 10 ммоль/л модулировал уровень церамидов в адипоцитах. Эффекты препарата соответствовали выявленным закономерностям изменения экспрессии генов ферментов синтеза церамидов *de novo*. Метформин обладал однонаправленным эффектом вне зависимости от кон-

центрации. Однако влияние препарата в концентрации 1 ммоль/л на содержание некоторых церамидов было более выраженным.

Адипоциты эпикардиальной локализации были наиболее подвержены действию метформина. Выявлено значимое снижение содержания Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0 в ЭЖТ. В периваскулярных адипоцитах снижался уровень только Cer d18:1/18:0, в подкожных адипоцитах Cer d18:1/20:0. Метформин не оказывал статистически значимого влияния на продукцию Cer d18:1/24:0 (табл. 3).

Таблица 3

Оценка концентрации церамидов в адипоцитах локальных жировых депо пациентов с ишемической болезнью сердца при добавлении метформина, Me (Q_{25} ; Q_{75})									
Церамиды, нг/мл	ПЖТ			ЭЖТ			ПВЖТ		
	К	1 ммоль/л	10 ммоль/л	К	1 ммоль/л	10 ммоль/л	К	1 ммоль/л	10 ммоль/л
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cer d18:1/16:0	42,18 (21,07; 49,28)	44,20 (22,03; 50,32)	45,16 (22,21; 51,32)	75,33 (53,07; 87,25)	60,07 (47,82; 79,45)	71,21 (51,17; 86,02)	37,67 (32,13; 51,04)	35,61 (29,53; 49,81)	36,35 (28,44; 45,22)
	$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} = 0,012$ $p_{Wt4,5} = 0,021$			$p_{Ft} \geq 0,05$		
Cer d18:1/18:0	12,04 (9,22; 15,91)	13,00 (9,27; 16,42)	13,03 (9,32; 16,63)	25,27 (17,15; 30,37)	15,32 (10,22; 19,54)	19,63 (11,53; 21,64)	18,75 (11,03; 23,68)	15,13 (10,30; 20,63)	15,60 (10,61; 23,21)
	$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} = 0,015$ $p_{Wt4,5} = 0,003$ $p_{Wt4,6} = 0,018$			$p_{Ft} = 0,001$ $p_{Wt7,8} = 0,014$ $p_{Wt7,9} = 0,027$		
Cer d18:1/20:0	22,01 (18,11; 30,11)	16,93 (11,31; 22,49)	19,83 (12,98; 23,83)	15,95 (9,35; 21,80)	10,30 (8,38; 13,11)	12,26 (8,57; 18,95)	13,04 (9,11; 19,50)	10,13 (8,01; 12,53)	12,15 (8,38; 17,44)
	$p_{Ft} = 0,001$ $p_{Wt1,2} = 0,003$			$p_{Ft} = 0,001$ $p_{Wt4,5} = 0,002$ $p_{Wt4,6} = 0,009$ $p_{Wt5,6} = 0,011$			$p_{Ft} \geq 0,05$		
Cer d18:1/24:0	60,54 (33,78; 71,24)	59,55 (34,19; 67,51)	60,05 (32,55; 69,33)	45,85 (24,51; 53,22)	45,97 (24,88; 58,04)	45,92 (24,61; 58,31)	42,03 (21,32; 52,12)	41,29 (23,08; 50,76)	43,53 (22,14; 53,35)
	$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} \geq 0,05$		

Примечание. К – контроль, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань. Уровень статистической значимости: p_{Ft} – при сравнении трех групп методом Фридмана, p_{Wt} – при сравнении двух групп методом Вилкоксона, 1 ммоль/л и 10 ммоль/л – концентрация метформина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метформин является широко используемым бигуанидом с антигипергликемическим эффектом, однако потенциал его применения давно выходит за рамки лечения сахарного диабета 2-го типа. Так, все чаще обсуждается положительное влияние метформина на сердечно-сосудистое здоровье.

Механизмы этого феномена до конца не изучены и связаны со способностью метформина модулировать липидный гомеостаз, но молекулярно-генетиче-

ские аспекты требуют уточнения [16]. Церамиды – ключевые молекулы в метаболизме сфинголипидов, считаются важными модуляторами различных клеток и тканей, включая жировую ткань сердца и сосудов [17]. Согласно экспериментальным данным, метформин ингибирует синтез церамидов и других сложных липидов в скелетных мышцах животных [18, 19], значительно снижает уровень некоторых классов липидов в миокарде, а также экспрессию генов ферментов, их синтезирующих; регулирует состав жирных кислот [20].

Полученные результаты свидетельствуют о способности метформина регулировать метаболизм церамидов *in vitro* в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в большей степени, чем в подкожных, среди пациентов с ИБС. Плейотропный эффект метформина выражался в способности регулировать пути синтеза церамидов в адипоцитах сердечной локализации. Так, в низкой концентрации (1 ммоль/л) метформин, в большей степени чем в высокой, подавлял синтез церамидов *de novo* из пальмитоила-CoA и серина на стадии первой ферментативной реакции, о чем свидетельствует сниженная экспрессия гена *SPTLC1*. Одновременно с этим метформин подавлял экспрессию генов некоторых церамидсинтаз *CERS2* и *CERS4*, в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах, ответственных за синтез церамидов, содержащих в своем составе C-16, C-18, C-20, C-24 остатки жирных кислот, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [21]. При этом препарат повышал экспрессию гена фермента заключительной реакции синтеза церамидов *de novo* (*DEGS1*).

На основании полученных результатов установлено, что использование метформина *in vitro* способствует изменению концентрации церамидов в адипоцитах, преимущественно в ЭЖТ и ПВЖТ, у пациентов с ИБС. При этом влияние препарата было более выраженным при использовании концентрации 1 ммоль/л по сравнению с 10 ммоль/л. Так, в ЭЖТ и ПВЖТ снижалось содержание церамидов тесно взаимосвязанных с развитием и прогрессированием ССЗ.

Выраженное влияние метформина у пациентов с ИБС, вероятно, связано с тем, что одними из плейотропных эффектов препарата является способность подавлять дифференцировку и гипертрофию адипоцитов, уменьшать воспаление ЖТ [22], следовательно, потенциально метформин способен снижать и церамид-продуцирующую способность адипоцитов. Снижение церамидной продукции реализуется за счет регуляции генной экспрессии ферментов синтеза церамидов *de novo*, благодаря чему происходит сдерживание накопления Сер в ЖТ сердца и коронарных сосудах, обладающих кардионегативными эффектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показана потенциальная способность метформина в экспериментах *in vitro* ингибировать синтез церамидов *de novo* в изолированных адипоцитах ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и снижать содержание в жировых клетках церамидов, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Drzewoski J., Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin-the good old drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):122. DOI: 10.3390/ph14020122.
2. Miklankova D., Markova I., Hüttl M., Zapletalova I., Poruba M., Malinska H. Metformin affects cardiac arachidonic acid metabolism and cardiac lipid metabolite storage in a prediabetic rat model. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7680. DOI: 10.3390/ijms22147680.
3. Seifarth C., Schehler B., Schneider H.J. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2013;121(1):27–31. DOI: 10.1055/s-0032-1327734.
4. Halabi A., Sen J., Huynh Q., Marwick T.H. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):124. DOI: 10.1186/s12933-020-01100-w.
5. Lascu A., Ionică L.N., Merce A.P., Dănilă M.D., Petrescu L., Sturza A. et al. Metformin Acutely Mitigates Oxidative Stress in Human Atrial Tissue: A Pilot Study in Overweight Non-Diabetic Cardiac Patients. *Life (Basel)*. 2022;12(12):2058. DOI: 10.3390/life12122058.
6. Bai B., Chen H. Metformin: a novel weapon against inflammation. *Front. Pharmacol.* 2021;12:622262. DOI: 10.3389/fphar.2021.622262.
7. Kristófi R., Eriksson J.W. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. *J. Endocrinol.* 2021;251(2):R11–R22. DOI: 10.1530/JOE-21-0194.
8. Bu Y., Peng M., Tang X., Xu X., Wu Y., Chen A.F. et al. Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: Clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms. *J. Cell Mol. Med.* 2022;26(19):4886–4903. DOI: 10.1111/jcmm.17519.
9. Aleidi S.M., Dahabiyeh L.A., Gu X., Al Dubayee M., Alshahrani A., Benabdelkamel H. et al. Obesity connected metabolic changes in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Front. Pharmacol.* 2021;11:616157. DOI: 10.3389/fphar.2020.616157.
10. Dahabiyeh L.A., Mujammami M., Arafat T., Benabdelkamel H., Alfadda A.A., Abdel Rahman A.M. A metabolic pattern in healthy subjects given a single dose of metformin: a metabolomics approach. *Front. Pharmacol.* 2021;12:705932. DOI: 10.3389/fphar.2021.705932.
11. Dahabiyeh L.A., Mujammami M., AlMalki R.H., Arafat T., Benabdelkamel H., Alfadda A.A. et al. Lipids alterations associated with metformin in healthy subjects: an investigation using mass spectrometry shotgun approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11478. DOI: 10.3390/ijms231911478.
12. Mujammami M., Aleidi S.M., Buzatto A.Z., Alshahrani A., AlMalki R.H., Benabdelkamel H. et al. Lipidomics profiling of metformin-induced changes in obesity and type 2 diabetes mellitus: insights and biomarker potential. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(12):1717. DOI: 10.3390/ph16121717.
13. Zietzer A., Düsing P., Reese L., Nickenig G., Jansen F. Ceramide metabolism in cardiovascular disease: a network with high therapeutic potential. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022;42(10):1220–1228. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318048.

14. Zhu Q., Scherer P.E. Ceramides and atherosclerotic cardiovascular disease: a current perspective. *Circulation*. 2024;149(21):1624–1626. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065409.
15. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Y.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G. et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;163(5):608–611. DOI: 10.1007/s10517-017-3860-5.
16. Turkistani A., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alexiou A., Papadakis M., Bahaa M.M. et al. Pharmacological characterization of the antidiabetic drug metformin in atherosclerosis inhibition: A comprehensive insight. *Immun. Inflamm. Dis.* 2024;12(8):e1346. DOI: 10.1002/iid3.1346.
17. Delcheva G., Stefanova K., Stankova T. Ceramides-emerging biomarkers of lipotoxicity in obesity, diabetes, cardiovascular diseases, and inflammation. *Diseases*. 2024;12(9):195. DOI: 10.3390/diseases12090195.
18. Zabielski P., Chacinska M., Charkiewicz K., Baranowski M., Gorski J., Blachnio-Zabielska A.U. Effect of metformin on bioactive lipid metabolism in insulin-resistant muscle. *J. Endocrinol.* 2017;233(3):329–340. DOI: 10.1530/JOE-16-0381.
19. Grycel S., Markowski A.R., Hady H.R., Zabielski P., Kojta I., Imierska M. et al. Metformin treatment affects adipocytokine secretion and lipid composition in adipose tissues of diet-induced insulin-resistant rats. *Nutrition*. 2019;63-64:126–133. DOI: 10.1016/j.nut.2019.01.019.
20. Miklankova D., Markova I., Hüttl M., Zapletalova I., Poruba M., Malinska H. Metformin affects cardiac arachidonic acid metabolism and cardiac lipid metabolite storage in a prediabetic rat model. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7680. DOI: 10.3390/ijms22147680.
21. Hilvo M., Vasile V.C., Donato L.J., Hurme R., Laaksonen R. Ceramides and ceramide scores: clinical applications for cardiometabolic risk stratification. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:570628. DOI: 10.3389/fendo.2020.570628.
22. Fujita K., Iwama H., Oura K., Tadokoro T., Hirose K., Watanabe M. et al. Metformin-suppressed differentiation of human visceral preadipocytes: Involvement of microRNAs. *Int. J. Mol. Med.* 2016;38(4):1135–1140. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2729.

Вклад авторов

Дылева Ю.А. – разработка концепции и дизайна, написание текста статьи. Горбатовская Е.Е. – подготовка иллюстративного материала, написание текста статьи. Долматова С.Е. – анализ и интерпретация данных. Иванов С.В., Фанаскова Е.В. – сбор и обработка материала. Груздева О.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Горбатовская Евгения Евгеньевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ; ст. преподаватель, кафедра медицинской биохимии, КемГМУ, г. Кемерово, eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Долматова Софья Евгеньевна – лаборант-исследователь, лаборатория исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ; очный аспирант кафедры патологической физиологии, ассистент кафедры медицинской биохимии, КемГМУ, г. Кемерово, soniad_30_09@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2997-4497>

Иванов Сергей Васильевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, <https://orcid.org/0000-0002-9070-5527>

Фанаскова Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. трансфузиологическим кабинетом, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, fanaskova70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ; зав. кафедрой медицинской биохимии КемГМУ, г. Кемерово, o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

(✉) Горбатовская Евгения Евгеньевна, eugenia.tarasowa@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.07.2025;
одобрена после рецензирования 20.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025