

---

## МЕТФОРМИН И ЛОКАЛЬНЫЕ АНЕСТЕТИКИ — НОРМАЛИЗАТОРЫ ИММУННЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ

А.В. Пасечник, А.В. Казакова,  
Арзуни Ваэль Али, А.А. Белова

Кафедра общей патологии и патологической физиологии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа имеют ряд общих патогенетических механизмов, что позволило рассматривать метаболический компонент в качестве эквивалента типового механизма современной патологии. Применение препаратов, являющихся регуляторами нейроиммuno-эндокринной системы, которые ответственны за экспрессию белков, принимающих участие в регуляции иммунитета — один из наиболее перспективных подходов к решению этой проблемы.

**Ключевые слова:** метформин, противовоспалительный эффект, NF-κарраВ.

В настоящее время метаболические нарушения приобрели значение важнейшего фактора развития современной патологии. Более того, атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа или метаболический синдром, как его доклиническая форма, имеют ряд общих патогенетических механизмов, что позволило рассматривать метаболический компонент в качестве эквивалента типового механизма современной патологии. В основе предупреждения развития и прогрессирования этих нарушений лежит воздействие не только на традиционные факторы риска развития атеросклероза, но и на весь комплекс системных метаболических нарушений, системный воспалительный процесс и оксидантный стресс. Один из наиболее перспективных подходов к решению этой проблемы — применение препаратов, являющихся регуляторами нейроиммunoэндокринной системы, которые ответственны за экспрессию белков, принимающих участие в регуляции иммунитета.

Метформин, введенный в медицинскую практику более десятилетия назад, сегодня переживает настоящий ренессанс. Наряду с подтверждением его высокой эффективности в качестве сахаропонижающего средства выявлены новые точки приложения препарата, которые позволяют рассматривать метформин как потенциальное средство для регуляции воспаления.

Механизм действия местных анестетиков связывают с нарушением в окончании нерва или нервном волокне электрохимических процессов. В настоящее время активно изучаются иммунорегуляторные механизмы лидокаина.

Воспаление моделировали на кроликах путем локального введения липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli* в ткани десны. Реакцию адгезии ставили в 24-луночных плоскодонных планшетах (Nunc). Генерацию активных форм кислорода нейтрофилами определяли хемилюминесцентным методом. Локально применяли лидокаин (0,2 мл 0,2%). Метформин назначали 120 мг/кг per os.

Применение метформина и лидокаина приводило к индуцированию апоптоза нейтрофилов на 12,6% и 16%, соответственно. Полученные результаты хорошо коррелируют с данными о том, что механизм модулирующего действия препара-

тов на нейтрофилы может быть связан с образованием активных форм кислорода, которые, увеличением активности НАДФН-оксидазы. Оба препарата ингибировали адгезию нейтрофилов. Более сильным ингибирующим действием обладал метформин, что коррелирует с данными по влиянию этих соединений на генерацию АФК.

Результатом развития резистентности к инсулину стали отчетливые нарушения обмена глюкозы, липидов и липопротеинов крови. Об этом свидетельствовало возрастание содержания глюкозы в крови; содержание СЖК в крови увеличилось в 5,8 раза, что отражает, прежде всего, развитие резистентности к инсулину адипоцитов и потерю их способности захватывать СЖК из крови. Уровень ТГ в крови увеличился в 2,1 раза; отмечены также достоверные изменения спектра липопротеинов крови — содержание ХС ЛПНП увеличилось в 2 раза, ХС ЛПОНП — в 2,4 раза, уровень ХС ЛПВП уменьшился на 50%. И метформин, и лидокаин достоверно снижали проатерогенный уровень липопротеидов. Основной патофизиологический и клинический интерес относительно «полиморфизмов» провоспалительного и противовоспалительного каскадов регуляции и эффектов метформина и лидокаина заключается в том, что они могут определять степень процесса регуляции воспалительного ответа и таким образом модифицировать проатерогенный патогенез широкого спектра нозологий современной патологии.

## **METFORMIN AND LOCAL ANESTHETICS NORMALIZE THE IMMUNE AND METABOLIC PARAMETERS IN EXPERIMENTAL MODELS OF INFLAMMATION**

**A.V. Pasechnik, A.V. Kazakova,  
Arzuni Vael Ali, A.A. Belova**

Department of pathological physiology  
Medical faculty

Peoples Friendship University of Russia  
*Mikluho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

Chronic low-grade inflammation is a significant factor in the development of obesity associated diabetes. The purpose of the present study was to investigate the anti-inflammatory effects of metformin (lidocaine) and the related molecular mechanisms. In light of these findings, we suggest that metformin (lidocaine) attenuates the LPS-induced expression of proinflammatory and adhesion molecule by inhibiting NF-kappaB activation. The received results testify to ability of metformin (lidocaine) to decrease adhesion and modulation of apoptosis and PMN free oxygen radicals production. It was established that the inflammation development was accompanied with pronounced proatherogenic blood lipid and lipoprotein metabolism disturbances in association with insulin resistance, hyperglycemia. The drugs' effect: the inhibition of lipid metabolism observed in all lipid fractions (i.e. free cholesterol, free fatty acids, triglycerides). Lidocaine is a commonly used local anaesthetic agent which has also been found to possess anti-inflammatory activity in several disorders. Lidocaine has been reported to attenuate the inflammatory response in addition to its anesthetic activity.

**Key words:** metformin, anti-inflammatory effect, NF-kappaB.