

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ382686>

УДК 615.035.4



Перспективы применения противодиабетического средства метформина как способ замедления биологического старения и возраст-ассоциированных заболеваний

А.З. Хафизова, И.И. Семина, Д.О. Никитин, Р.И. Мустафин

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматриваются вопросы применения противодиабетического средства метформина как одного из наиболее исследованных кандидатов на роль геропротектора с доказанным профилем безопасности. Проанализированы основные теории старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сахарный диабет и болезнь Альцгеймера, взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа с развитием когнитивных нарушений. Предполагается, что метформин улучшает когнитивные функции и уменьшает выраженность тревожного состояния, снижает риск развития болезни Альцгеймера, способен замедлять процессы старения и увеличивать продолжительность жизни в экспериментах у мышей и крыс. Несмотря на то что метформин является одним из наиболее часто назначаемых препаратов в мире, проникает через гематоэнцефалический барьер и распределяется по всем отделам мозга, механизм, лежащий в основе его воздействия на мозг, до конца не изучен. Исследования показывают, что метформин способен активировать 5'АМФ-активируемую протеинкиназу, снижая концентрацию конечных продуктов гликирования и восстанавливая функции митохондрий, усиливает аутофагию, оказывая нейропротекторное действие на нервные стволовые клетки. Результаты многих исследований указывают на то, что спектр полезных эффектов метформина включает антиоксидантные и противовоспалительные свойства.

Ключевые слова: метформин; старение; сахарный диабет 2-го типа; геропротекторы; болезнь Альцгеймера.

Как цитировать:

Хафизова А.З., Семина И.И., Никитин Д.О., Мустафин Р.И. Перспективы применения противодиабетического средства метформина как способ замедления биологического старения и возраст-ассоциированных заболеваний // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 1. С. 105–116. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ382686>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ382686>

Perspectives for the use of the antidiabetic drug metformin as a strategy to slow biological aging and age-related diseases

Ajgul Z. Hafizova, Irina I. Semina, Dmitry O. Nikitin, Ruslan I. Mustafin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

This review focuses on the use of the antidiabetic drug metformin as one of the most studied geroprotective candidates with a well-established safety profile. The primary theories of aging and the development of age-related diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Alzheimer disease, as well as the relationship between T2DM and the development of cognitive impairment, are reviewed. Metformin is hypothesized to improve cognitive function, mitigate the severity of anxiety, and reduce the risk of developing Alzheimer disease. In addition, metformin is able to decelerate the aging process and increase longevity in experiments in mice and rats. Despite being among the most frequently prescribed medications globally, with the ability to cross the blood-brain barrier and distribute to all brain regions, the precise mechanisms underlying its effects on the brain remain unclear. Studies show that metformin is able to activate 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase, reduce the levels of advanced glycation endproducts, and restore mitochondrial function. Moreover, metformin enhances autophagy and exerts a neuroprotective effect on neural stem cells. The findings of numerous studies indicate that metformin has antioxidant and anti-inflammatory properties.

Keywords: metformin; aging; type 2 diabetes mellitus; geroprotective agents; Alzheimer disease.

To cite this article:

Hafizova AZ, Semina II, Nikitin DO, Mustafin RI. Perspectives for the use of the antidiabetic drug metformin as a strategy to slow biological aging and age-related diseases. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(1):105–116. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ382686>

Received: 10.05.2023

Accepted: 20.11.2024

Published online: 27.01.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным фонда Организации Объединенных Наций в области народонаселения, в 2022 году в мире насчитывался 771 млн человек в возрасте 65 лет и старше [1, 2]. В нашей стране отмечается аналогичная ситуация — каждый четвертый житель России находится в пенсионном возрасте [3]. Согласно прогнозам, к 2030 году численность пожилого населения достигнет 994 млн человек, а к 2050 году — 1,6 млрд, что составляет 12 и 16% от общемирового населения соответственно [1, 4]. Таким образом, наблюдается общемировая тенденция к всеобщему старению населения.

Известно, что старение — естественный физиологический процесс, опосредованный многочисленными биологическими и генетическими путями, оказывающий влияние на качество и продолжительность жизни [4, 5]. При этом не сам факт старения является причиной опасений, а его сопряженность со множеством возраст-ассоциированных заболеваний, таких как нейродегенеративные [деменция, болезнь Альцгеймера (БА)], сердечно-сосудистые патологии, поражения иммунной системы или ряд метаболических нарушений, например, сахарный диабет (СД) [5–7]. Подобным расстройствам часто сопутствуют поведенческие нарушения, такие как агрессивность, повышенная тревожность, депрессия, апатия, асоциальное поведение, что делает даже самые лёгкие из подобных изменений сложной и мультиаспектной проблемой, способной влиять на разные сферы человеческой жизни [7]. Например, асоциальное поведение существенно осложняет способность к анализу информации, а также к формированию ответа на мнение и поведение других людей, что часто приводит к мнительности и тревожности и полной социальной изоляции. Не менее серьёзные последствия влекут за собой нарушения процессов обучения и памяти [7]. Как правило, на начальных стадиях когнитивные нарушения не затрагивают старые воспоминания или заученные факты, однако способны серьёзно нарушить процессы кратковременной памяти — человек не может вспомнить недавнюю последовательность своих действий или не так быстро учится новому. По мере прогрессирования когнитивных нарушений часто страдает долговременная память — человек перестаёт узнавать близких, теряет доступ к словарному запасу, утрачивает навыки чтения и письма, что усугубляет поведенческие симптомы (усиливается агрессивное и апатичное поведение) [7]. Поэтому особое внимание уделяется разработке лекарственных средств, улучшающих качество и продолжительность жизни в процессе биологического старения [8]. Несмотря на сложность и многофакторность концепции старения, выделяют следующие аспекты: геномную нестабильность и рост частоты мутационных изменений в популяции, нарушение функциональной активности теломер, митохондрий, нейропластичности, а также истощение стволовых клеток [4].

Перспективным средством в данном направлении может явиться метформин — наиболее часто применяемый

пероральный антидиабетический препарат, включённый в перечень жизненно важных лекарственных препаратов, который, помимо гипогликемического действия, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, снижает продукцию β -амилоида (основного компонента амилоидных бляшек при БА) [8, 9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, именно СД является одной из 10 главных причин смертей в мире. Согласно прогнозам, к 2030 году распространённость диабета 2-го типа в мире возрастёт до 7079 человек на 100 тыс. населения [10, 11]. Метформин используют около 120 млн человек во всём мире, что составляет приблизительно 40% всех назначений противодиабетических препаратов [12].

Метформин с его мультитаргетным механизмом действия, высокими профилями безопасности и эффективности является многообещающим кандидатом-геропротектором в замедлении процессов биологического старения и нейродегенерации [12].

СТАРЕНИЕ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Старение является важным этапом онтогенеза, вызывающим необратимые качественные изменения функциональной активности организма на всех его уровнях (клеточный, тканевой, органный) [5, 13]. Несмотря на то что процессы, характерные для стареющего организма, имеют определённое сходство с патогенезом ряда болезней, старение классифицируется как более комплексное определение, [4] которое не может быть приравнено к болезни: предпосылки, этиология, патогенез и «способ лечения» старения остаются открытым вопросом. В то же время старение является триггером так называемых возраст-ассоциированных патологий, затрагивающих важнейшие системы организма: нервную, эндокринную, сердечно-сосудистую и иммунную. Это положение указывает на взаимосвязь понятий «болезни» и «старения» — доля серьёзных хронических заболеваний среди пожилого населения сравнительно выше, а ряд нарушений, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз или СД, способны провоцировать нефизиологическое, преждевременное старение [4, 5, 14]. В концепции старения можно выделить два исхода: нормальное старение — физиологические возрастные изменения, не отягощённые заболеваниями, что является неизменной частью онтогенетического развития; а также патологическое — сокращение числа качественно прожитых лет, что и может стать связующим звеном между целостным понятием старения и болезнью [14, 15].

На сегодняшний день наука не может выделить главенствующую причину процессов патологического старения, однако существует несколько различных теорий [16]. Одной из общепризнанных считается теория, основанная на накоплении различного рода продуктов метаболизма.

Предполагается, что в ходе метаболических превращений в клетках протекает большое количество побочных реакций, что может являться причиной нарушения гомеостаза как отдельной клетки, так и целых систем органов. При этом накопление подобных веществ может происходить как внутри клетки (гиперфосфорилированный таубелок), так и во внеклеточной среде (β -амилоид) [16].

Поскольку значимую роль в метаболических процессах, а значит и в старении, играют митохондрии, многие исследователи выделяют нарушение работы данных органоидов, которое может возникнуть из-за увеличения высоко реакционноспособных активных форм кислорода, в качестве одной из важнейших причин старения [16]. Увеличение уровня подобных окислителей способно вызывать повреждения как компонентов самих митохондрий, например, митохондриальной ДНК, так и любых других биологических структур, увеличивающих риск преждевременного старения. Данная теория выдвинута американцем Д. Харманом в 1954 году, и сегодня известна как «свободнорадикальная теория старения» [14, 17].

С вышеуказанной теорией тесно связана концепция, основанная на гиперактивации воспалительных процессов в организме, согласно которой в организме возникают изменения в популяциях иммунокомпетентных клеток, которые приводят к стимулированию врождённого и ингибированию адаптивного иммунного ответа: снижение продукции Т/В-лимфоцитов с одновременным увеличением уровня иммуноглобулинов, которые характеризуются высокой аутоантигенной реактивностью и полиспецифичностью, а их функциональная активность слабо контролируется лимфоцитами и в основном зависит от относительного уровня противовоспалительных цитокинов [ИЛ-1 (интерлейкин), ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли α] и С-реактивного белка, которые, как и уровень свободных радикалов, с возрастом имеют тенденцию к увеличению [17–19]. Совокупность данных аспектов может спровоцировать системный хронический процесс воспаления — инфламейджинг/инфламминг (inflammation — воспаление, aging — старение), который признан индикатором возрастных изменений и одним из факторов риска возраст-ассоциированных заболеваний: БА и болезни Паркинсона (БП), атеросклероза и артериальной гипертензии, СД 2-го типа — или даже онкологии [16]. Развитие вышеуказанных патологий в определённой степени может быть обусловлено наличием воспалительного ответа и факторов, сопутствующих данному процессу: гормональным дисбалансом, оксидативным и генотоксическим стрессом, изменениями состояния микробиоты кишечника [13, 18–21].

Учитывая, что старение представляет собой одну из стадий онтогенеза, нарушение целостности или функциональной активности генома способствует развитию патологического старения и/или ассоциированных с ним патологий. Согласно данным литературы, существует множество генов, опосредованно или напрямую влияющих на: системы детоксикации (*GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2*, *CYP2D6*,

CYP17), липидный (*APOE*) и углеводный обмены (*IGF*, *rIGF*), иммунный ответ (*IFN γ* , *IL10*) и ростовые факторы (*TNF α* , *TGF β*) [15, 21, 22]. Полиморфизмы этих генов могут изменять метаболизм ксенобиотиков, инициировать развитие воспалительной реакции и апоптоза, нарушать целостность сосудов и питание тканей и в комплексе со средовыми факторами часто становится причиной возраст-ассоциированных заболеваний [22]. Примером является полиморфизм гена *APOE* (аллель E2), который отвечает за баланс липопротеинов очень низкой плотности и преобладает в популяции долгожителей, в то время как его полиморфизм *APOE* (аллель E4) увеличивает риск атеросклероза, СД 2-го типа или БА [15, 21].

Не менее важное значение имеют гены, непосредственно регулирующие репликативный потенциал и репарацию ДНК. В 1961 году профессор Калифорнийского университета Л. Хейфлик обнаружил, что культивируемые нормальные человеческие клетки имеют ограниченную способность к делению — явление, известное сегодня как «предел Хейфлика», положенное в основу теломерной теории старения [21]. Теломеры представляют собой последовательности нуклеотидов дистальных концов хромосом, укорачивающиеся в ходе деления клеток, которые при достижении определённой длины делают последующее деление клетки невозможным [21–23]. В поддержании длины теломер важную роль играет фермент теломераза — рибонуклеопротеиновый комплекс, способный добавлять новые последовательности нуклеотидов к цепи ДНК на участке теломер и сохранять способность клетки к делению [22, 23]. Привлекательность теломерной теории старения связана с доказательной базой исследований как *in vitro*, так и *in vivo*: увеличение относительного уровня экспрессии теломеразы продлевало репликативный потенциал стволовых клеток, а у мышей увеличивало продолжительность их жизни [21].

Возможным синтезом наиболее актуальных теорий старения может являться комплексный подход: старение является как неотъемлемой частью программы онтогенеза, так и результатом истощения внутренних ресурсов организма из-за накопления тех или иных повреждений. Старение само по себе не может быть классифицировано как болезнь, однако возрастные изменения организма в результате приводят к появлению возраст-ассоциированных патологий, таких как СД 2-го типа или БА, которые, в свою очередь, могут ускорить процесс старения.

ВЗАИМОСВЯЗЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

По данным Всемирной организации здравоохранения, диагноз СД обнаружен у 422 млн населения всего земного шара и ежегодно становится причиной смерти более 1 млн

человек [24]. Особую настороженность вызывает ситуация с СД 2-го типа: из общего числа пациентов с этой нозологией СД 2-го типа страдают более 90%, а к 2030 году его распространённость в мире будет только увеличиваться [11].

СД 2-го типа — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся относительной инсулиновой недостаточностью, инсулинорезистентностью, приводящей к усилению глюконеогенеза и нарушению синтеза гликогена [25]. Его метаболическая природа и комплексность патогенетических процессов, таких как изменение чувствительности к инсулину и дисрегуляция его синтеза, нарушение липидного и углеводного обмена, сосудистые повреждения, а также хроническое воспаление и дисбаланс кишечной микрофлоры, позволяют отнести СД 2-го типа в группу возраст-ассоциированных болезней [11, 24, 25]. При подобном гетерогенном патогенетическом процессе неизбежно присутствие сопутствующих заболеваний. Даже умеренные эпизоды гипо- или гипергликемии способствуют раннему началу деменции или более тяжёлой симптоматике. В частности, БА упоминается в научной литературе как «сахарный диабет 3-го типа» [25].

Например, снижение продукции инсулина в клетках островков Лангерганса при СД приводит к гипергликемии, длительные эпизоды которой могут вызвать гликирование липидов и белков, повышение уровня свободных радикалов и провоцирование инфламейджинга [25]. Инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер, распределяясь в разных областях головного мозга, особенно гипоталамусе и коре головного мозга. Некоторое количество инсулина продуцируется в мозге. У значительного числа лиц с СД 2-го типа выявляется резистентность к инсулину, которая часто сопровождается хронической гиперинсулинемией с последующим развитием гипогликемии [26, 32]. Состояние гипогликемии переводит мозг на использование кетоновых тел как источника энергии, что может вызывать нейротоксический эффект, ухудшение процессов памяти и когнитивные нарушения [27–31].

Развитие инсулинорезистентности при СД 2-го типа может быть следствием повышения уровня гликогенсинтазы 3β (GSK-3β) — фермента, отвечающего за синтез гликогена. Повышенная активность GSK-3β стимулирует выработку β-амилоида и процесса гиперфосфорилирования таубелка, играющих значимую роль в патогенезе БА [33, 34].

Старение является неизбежным этапом онтогенеза, однако не факт самого старения является причиной обращения за медицинской помощью или преждевременной смерти. Совершенно другим аспектом является патологически быстрое старение, часто обусловленное возникновением возраст-ассоциированных заболеваний, существенно ухудшающих как качество жизни пациента, так и её продолжительность [35, 36]. Замедление процессов биологического старения заключается в поиске возможности сохранения адекватных уровней здоровья и активности пациента с повышением количества качественно прожитых лет.

МЕТФОРМИН — ПРЕПАРАТ-КАНДИДАТ НА РОЛЬ ГЕРОПРОТЕКТОРА

Концепция борьбы со старением является приоритетным направлением российской и мировой медицины, поэтому усилия многих научных центров направлены на изучение и изыскание лекарственных средств, способных предупредить процесс физиологического старения или замедлить развитие возраст-ассоциированных заболеваний путём применения геропротекторов [37–39]. На сегодняшний день известно большое количество веществ, воздействующих на разные механизмы клеточного старения: сигнальные пути ростовых факторов, процессы углеводного, жирового метаболизма и инсулин-зависимые процессы, эпигенетические факторы и др. [35–37, 40].

Средство для лечения СД 2-го типа — метформин — является одним из наиболее исследованных кандидатов на роль геропротектора с доказанным профилем безопасности, который включён в перечень жизненно важных лекарственных препаратов и применяется в клинической практике СД 2-го типа более чем в половине случаев данной нозологии во всём мире [8, 9, 12].

Противодиабетический эффект метформина основан на его способности снижать выработку глюкозы печенью и её всасывание из желудочно-кишечного тракта, увеличивать стимулированное инсулином поглощение глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами (посредством фосфорилирования транспортера GLUT-4) [41].

Согласно источникам литературы, основной сахароснижающий эффект этого лекарственного средства, а также низкая частота гипогликемических эпизодов, достигаются путём активации фермента аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) в кишечнике, инициацией в энтероэндокринных К-клетках синтеза глюкагоноподобного пептида, который опосредованно служит фактором, регулирующим продукцию глюкозы печенью [41].

Какие же механизмы позволяют позиционировать метформин как геропротектор, а также как средство для коррекции ассоциированной с возрастом нейродегенеративной патологии? Большинство исследований в этом направлении касается пациентов с СД 2-го типа и моделей на животных с СД. Дело в том, что диабет вызывает нейродегенерацию за счёт повышенного образования конечных продуктов гликирования (КПГ). КПГ — это белки или липиды, которые подверглись гликированию углеводами. Они могут быть одним из факторов старения, а также развития или осложнения дегенеративных заболеваний, атеросклероза, онкологических и других возраст-ассоциированных нарушений [42]. Накопление КПГ усиливает гибель нервных стволовых клеток и митохондриальную дисфункцию за счёт подавления активности АМПК и нижестоящие сигнальные пути. АМПК играет решающую роль в регуляции внутриклеточных систем, таких как липидный обмен, клеточное поглощение глюкозы или биогенез митохондрий [42, 43]. Метформин, активируя

АМФК, которая является его терапевтической мишенью, ослабляет эффекты КППГ, восстанавливает функции митохондрий, оказывая нейропротекторное действие на нервные стволовые клетки [43]. Кроме того, базальная активность АМФК необходима для нормальной активности аутофагии [44]. Аутофагия — это процесс лизосомальной деградации с целью восстановления устаревших клеточных компонентов и устранения повреждённых органелл и белковых агрегатов. Без эффективной аутофагии нейроны накапливают агрегаты патологического белка и в итоге дегенерируют [45]. Метформин через АМФК усиливает процесс аутофагии, регулируя тем самым экспрессию аномальных белков. Этот эффект имеет значение при нейродегенеративных процессах [45].

Метформин способен снижать интенсивность окислительного стресса, уменьшая уровни малонового диальдегида и повышая активность супероксиддисмутазы [46]. Именно окислительный стресс и, как следствие, повышение уровня его маркеров, таких как окисленные липиды и белки, играют определённую роль в патогенезе нейродегенерации и процессов старения. Результаты исследований указывают на то, что спектр полезных эффектов метформина включает и противовоспалительные свойства [46].

Так, например, метформин способен снижать абсолютный уровень фактора некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-6 — цитокинов, способных проходить через гематоэнцефалический барьер, что может предупреждать нейровоспаление [25, 47]. Воспалительные процессы, наряду с окислительным стрессом, играют значимую роль в патогенезе СД 2-го типа, нейродегенерации и процессах клеточного старения [47].

Учитывая, что метформин быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и распределяется в различных областях [12, 47], особенно в гиппокампе и префронтальной коре, он может замедлять развитие нейродегенеративных процессов и когнитивных нарушений, характеризующихся окислительным стрессом и воспалением [25]. Кроме того, в механизме действия метформина значимую роль играет его способность снижать активность фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), отвечающего за деградацию ацетилхолина — нейромедиатора, участвующего в процессах обучения и памяти [48, 49]. Существует ряд исследований *in vivo* о влиянии метформина на активность АХЭ [49, 50]. Например, было установлено, что хроническое лечение метформином (30 дней) в дозе, составляющей 500 мг/кг, улучшает когнитивную деятельность и снижает активность АХЭ на модели крыс с СД 2-го типа [51].

Следует дополнить, что интерес к метформину как корректору когнитивных нарушений у пациентов с СД 2-го типа основан не только на описанных выше эффектах. Учитывая, что ткани мозга особенно чувствительны к недостатку глюкозы, который восполняется активацией метаболизма кетоновых тел [51, 52], а метформин

способен повышать захват глюкозы тканями и снижать резистентность клеток к инсулину, то данное свойство может дополнить механизм его нейропротекторного эффекта [50–52].

Представление метформина как геропротектора прежде всего обусловлено его потенциальной способностью тормозить развитие возраст-ассоциированных заболеваний. Как было подчеркнуто выше, СД 2-го типа является значительным фактором риска развития деменции, включая БА. В большинстве исследований делается вывод о том, что метформин может снизить риск развития деменции или БА у пациентов с СД 2-го типа [53, 54].

Тем не менее показано, что метформин повышал риск развития БА [55]. В рамках доклинических исследований также имеются данные о позитивном влиянии метформина на когнитивные функции экспериментальных животных на моделях БА [56, 57], и одним из механизмов может быть его способность снижать уровень β -амилоида, его белка-предшественника APP (amyloid precursor protein) и тау-белка [25, 56].

С учётом многочисленных полезных эффектов, метформин может стать многообещающим кандидатом для лечения нейродегенеративных заболеваний и сопутствующих им деменций.

В последние годы появились данные о влиянии метформина на здоровый организм в процессе физиологического старения в низких (субтерапевтических) дозах. Неизбежным следствием старения является снижение когнитивных функций и возрастной дефицит различных видов памяти [25], возможно также развитие поведенческих изменений в виде повышенной тревожности [58].

Отмечено, что у мышей, получавших метформин в относительно низкой дозировке, начало возрастных изменений замедлялось, а продолжительность жизни увеличивалась [58]. Показана и способность метформина в малых дозах улучшать когнитивные функции в эксперименте [25].

Положительные эффекты метформина в субтерапевтических дозах обнаружены и на старых животных: применение метформина у старых крыс в течение 36 дней показало его эффективность в улучшении пространственной памяти в водном лабиринте Морриса [49]. Возрастное снижение способностей к пространственному обучению обусловлено изменениями функции и морфологии гиппокампа [59], поэтому в механизме улучшения метформином пространственной памяти может играть роль его способность повышать нейрогенез в гиппокампе [50, 59, 60], а также угнетать фермент АХЭ и, соответственно, потенцировать эффекты ацетилхолина в холинергических синапсах гиппокампа [25]. И, наконец, нельзя отрицать нейротрофическое действие метформина — препарат усиливает экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) путём активации сигнальных путей АМФК/CREB, что также может играть значимую роль в механизме его мнемотропного действия [60].

Способность метформина уменьшать тревожное поведение у пациентов с СД 2-го типа явилась основанием для более подробного изучения его анксиолитических свойств. Результаты исследований показали высокую эффективность препарата, причём при применении его в субтерапевтических дозах [61]. Так, метформин уменьшал выраженность тревожно-подобного поведения у грызунов. В отличие от классических бензодиазепиновых транквилизаторов, быстрый анксиолитический эффект препарата развивался без толерантности и обусловлен его способностью повышать экспрессию и мембранный транспорт ГАМК_A-рецепторов в гиппокампе, в том числе и за счёт активации АМФК [61]. Учитывая эти свойства препарата, а также его доказанную безопасность, авторы позиционируют метформин как альтернативу диазепаму — наиболее часто используемому анксиолитическому средству в клинической практике [62].

Особую значимость указанные сведения приобретают при коррекции состояния тревожности у лиц пожилого возраста, поскольку применение бензодиазепиновых анксиолитиков у этой категории пациентов может вызывать серьёзные побочные эффекты [61].

Несмотря на возможные преимущества метформина в коррекции возрастных заболеваний, необходимо упомянуть о риске возникновения таких побочных эффектов, как лактатный ацидоз, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (включая дискомфорт в животе и диарею, которые наблюдаются у 20–30% пациентов), дефицит витамина B12 [62–64].

Targeting Aging with Metformin — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое шестилетнее исследование, где принимают участие пациенты в возрасте 65–79 лет, не страдающие СД. Предполагается, что результаты клинических исследований позволят получить информацию о возможности применения метформина с целью снижения риска возраст-ассоциированных заболеваний, а также оценить эффективность в замедлении старения [65].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). World Population Prospects 2022: Summary of Results. United Nations, 2022.
2. Ageing [Internet]. United Nations Population Fund. Режим доступа: <https://www.unfpa.org/ageing#readmore-expand> Дата обращения: 30.12.2022.
3. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту [Internet]. ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТАТИСТИКИ (РОССТАТ). Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/BuL_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf Дата обращения: 01.12.2022.
4. Ferrucci L., Gonzalez-Freire M., Fabbri E., et al. Measuring biological aging in humans: A quest // *Aging cell*. 2020. Vol. 19, N. 2. P. e13080. doi: 10.1111/ace1.13080 EDN: TIPZFN
5. Li Z., Zhang Z., Ren Y., et al. Aging and age-related diseases: from

mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology*. 2021. Vol. 22, N. 2. P. 165–187. doi: 10.1007/s10522-021-09910-5

6. Arafa N.M.S., Marie M.A., AlAzimi S.A. Effect of canagliflozin and metformin on cortical neurotransmitters in a diabetic rat model // *Chemico-Biological Interactions*. 2016. Vol. 258. P. 79–88. doi: 10.1016/j.cbi.2016.08.016
7. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема // *Российский медицинский журнал*. 2018. Т. 12, № 1. С. 32–37. EDN: YOCIRN
8. Sanchez-Rangel E., Inzucchi S.E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60, N. 9. P. 1586–1593. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x
9. Bailey C.J. Metformin: historical overview // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60, N. 9. P. 1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z
10. Организация Объединённых Наций [internet]. Диабет — не приговор: тысячи украинцев протестировали при поддержке

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.З.Х. — сбор и обработка материалов, написание обзора; И.И.С. — написание обзора, анализ и редактирование обзора; Д.О.Н. — написание обзора; Р.И.М. — консультация при написании обзора.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда № 23-25-00333.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. A.Z.H. — collection and processing of materials, writing the review; I.I.S. — writing the review, analyzing and editing the review; D.O.N. — writing the review, R.I.M. — consultation in writing the review. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Founding source. The work was supported by the Russian Science Foundation grant N. 23-25-00333.

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

ООН. Режим доступа: <https://news.un.org/ru/story/2021/11/1413872>
Дата обращения: 12.01.2023.

11. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., et al. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends // *J epidemiol glob health*. 2020. Vol. 10, N. 1. P. 107. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001
12. Markowicz-Piasecka M., Huttunen M.K., Mateusiak L., et al. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Current Pharmaceutical Design*. 2017. Vol. 23, N. 17. P. 2532–2550. doi: 10.2174/1381612822666161201152941
13. Кузник Б.И., Чалисова Н.И., Цыбиков Н.Н., и др. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система организма. Эпигенетические механизмы регуляции // *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51, № 3. С. 51–68. doi: 10.31857/S030117982002006X
14. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семенов И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017. Т. 5–6, № 28. С. 40–64. EDN: YMPBPN
15. Савина Н.В., Никитченко Н.В., Кузир Т.Д., Гончарова Р.И. Полиморфизм генов, кодирующих ДНК-геликазы: влияние на продолжительность жизни // *Молекулярная и прикладная генетика*. 2016. Т. 20. С. 46–54. doi: 10.23888/HMJ201973340-348
16. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021. Т. 121, № 10–3. С. 6–137. doi: 10.17116/jnevro20211211036
17. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лила А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит // *Русский Медицинский Журнал*. 2020. Т. 7. С. 33–38. EDN: WUCBVJ
18. Du Y., Gao Y., Zeng B., et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota // *Gut Microbes*. 2021. Vol. 13, N. 1. P. 1994835. doi: 10.1080/19490976.2021.1994835
19. Kim M., Benayoun B.A. The microbiome: an emerging key player in aging and longevity // *Transl Med Aging*. 2020. Vol. 4. P. 103–116. doi: 10.1016/j.tma.2020.07.004
20. Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях // *Клиницист*. 2020. Т. 14, № 3–4. С. 10–17. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633
21. Li Z., Zhang Z., Ren Y., et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology*. 2021. Vol. 22, N. 2. P. 165–187. doi: 10.1007/s10522-021-09910-5
22. Mathews J., Davy P.M., Gardner L.H., Allsopp R.C. Stem cells, telomerase regulation and the hypoxic state // *Front Biosci*. 2016. Vol. 21, N. 2. P. 303–315. doi: 10.2741/4389
23. Zhu Y., Liu X., Ding X., et al. Telomere, and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction // *Biogerontology*. 2019. Vol. 20, N. 1. P. 1–16. doi: 10.1007/s10522-018-9769-1
24. Ahmad R., Haque M. Oral Health Messiers: Diabetes Mellitus Relevance // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021. Vol. 14. P. 3001–3015. doi: 10.2147/DMSO.S318972
25. Markowicz-Piasecka M., Sikora J., Szydłowska A., et al. Metformin—a future therapy for neurodegenerative diseases // *Pharmaceutical research*. 2017. Vol. 34, N. 12. P. 2614–2627. doi: 10.1007/s11095-017-2199-y
26. Du Y., Gao Y., Zeng B., et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota // *Gut Microbes*. 2021. Vol. 13, N. 1. P. 1994835. doi: 10.1080/19490976.2021.1994835
27. Пальцев М.А., Полякова В.О., Линькова Н.С., и др. Молекулярно-клеточные механизмы болезни Альцгеймера // *Молекулярная медицина*. 2016. Т. 14, № 6. С. 3–10. EDN: XHLYSV
28. Kandimalla R., Thirumala V., Reddy P.H. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017. Vol. 1863, N. 5. P. 1078–1089. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018
29. De Sousa R.A.L., Harmer A.R., Freitas D.A., et al. An update on potential links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease // *Mol Biol Rep*. 2020. Vol. 47, N. 8. P. 6347–6356. doi: 10.1007/s11033-020-05693-z
30. Zhang J., Chen C., Hua S., et al. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease // *Diabetes research and clinical practice*. 2017. Vol. 124. P. 41–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.024
31. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Голобородова И.В., и др. Гипогликемии и риск когнитивных нарушений и деменции у больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23, № 1. С. 72–87. doi: 10.14341/DM10202
32. Kim W.J., Lee S.J., Lee E., et al. Risk of Incident Dementia According to Glycemic Status and Comorbidities of Hyperglycemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study // *Diabetes care*. 2022. Vol. 45, N. 1. P. 134–141. doi: 10.2337/dc21-0957
33. Khan S., Barve K.H., Kumar M.S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics, and treatment of Alzheimer's disease // *Curr Neuropharmacol*. 2020. Vol. 18, N. 11. P. 1106–1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429
34. Cassano V., Leo A., Tallarico M., et al. Metabolic and cognitive effects of ranolazine in Type 2 Diabetes Mellitus: Data from an in vivo Model // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N. 2. P. 382. doi: 10.3390/nu12020382
35. Щербак Е.М. Старение населения и устойчивое развитие // *Демоскоп Weekly*. 2016. № 709–710. С. 15–30. EDN: XDYGPX
36. Moskalev A.A., Guvatova Z., Lopes I.D.A., et al. Targeting aging mechanisms: pharmacological perspectives // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022. Vol. 33, N. 4. P. 266–280. doi: 10.1016/j.tem.2022.01.007
37. Rayson A., Boudiffa M., Naveed M., et al. Geroprotectors and Skeletal Health: Beyond the Headlines // *Front Cell Dev Biol*. 2022. Vol. 10. P. 682045. doi: 10.3389/fcell.2022.682045
38. Moskalev A.A., Chernyagina E., Kudryavtseva A., Shaposhnikov M.V. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches // *Aging and Disease*. 2017. Vol. 8, N. 3. doi: 10.14336/AD.2016.102
39. Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Solovov I.A. Studying the geroprotective effects of inhibitors suppressing aging-associated signaling cascades in model organisms // *Medical News of North Caucasus*. 2017. Vol. 12, N. 3. P. 342–7. doi: 10.14300/mnnc.2017.12090
40. Гильмутдинова И.Р., Кудряшова И.С., Костромина Е.Ю., и др. Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения // *Вестник восстановительной медицины*. 2021. Т. 20, № 6. С. 96–102. doi: 10.38025/2078-19
41. Wang C., Liu C., Gao K., et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury // *Biochem Biophys Res Commun*. 2016. Vol. 477, N. 4. P. 534–540. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.148
42. Chiang M.C., Cheng Y.C., Chen S.J., et al. Metformin activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cell against amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction // *Exp Cell Res*. 2016. Vol. 347, N. 2. P. 322–31. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.013

43. Chung M.M., Chen Y.L., Pei D., et al. The neuroprotective role of metformin in advanced glycation end product treated human neural stem cells is AMPK-dependent // *Biochim Biophys Acta*. 2015. Vol. 1852, N. 5. P. 720–31. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.01.006
44. Benito-Cuesta I., Ordonez-Gutierrez L., Wandosell F. AMPK activation does not enhance autophagy in neurons in contrast to MTORC1 inhibition: Different impact on beta-amyloid clearance // *Autophagy*. 2021. Vol. 17. P. 656–671. doi: 10.1080/15548627.2020.1728095
45. Guangli L., Zhen W., Jia S., et al. The effects of metformin on autophagy // *Biomed Pharmacother*. 2021. Vol. 137. P. 111286. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111286
46. Chung M.M., Nicol C.J., Cheng Y.C., et al. Metformin activation of AMPK suppresses AGE-induced inflammatory response in hNSCs // *Exp Cell Res*. 2017. Vol. 352. P. 75–83. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.01.017
47. Oliveira W.H., Nunes A.K., RochaFrança M.E., et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice // *Brain Res*. 2016. Vol. 1644. P. 149–60. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.013
48. Thies W., Bleile L. Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dementia*. 2022. Vol. 18, N. 4. P. 700–789. doi: 10.1002/alz.12638
49. Ashrotaghi Z., Ganji F., Sepehri H. Effect of metformin on the spatial memory in aged rats // *National Journal of Physiology Pharmacy and Pharmacology*. 2015. Vol. 5. P. 416–420. doi: 10.5455/njppp.2015.5.1208201564
50. Qin Z., Zhou C., Xiao X., Guo C. Metformin attenuates sepsis-induced neuronal injury and cognitive impairment // *BMC Neuroscience*. 2021. Vol. 22, N. 1. P. 78. doi: 10.1186/s12868-021-00683-8
51. Le Douce J., Maugard M., Veran J., et al. Impairment of glycolysis-derived L-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease // *Cell metabolism*. 2020. Vol. 31, N. 3. P. 503–517. doi: 10.1016/j.cmet.2020.02.004
52. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20, № 3. С. 210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64
53. Wang C.P., Lorenzo C., Habib S.L., et al. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes // *J Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31. P. 679–686. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.013
54. Samaras K., Makkar S., Crawford J.D., et al. Metformin Use Is Associated with Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults with Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. P. 2691–2701. doi: 10.2337/dc20-0892
55. Kuan Y.C., Huang K.W., Lin C.L., et al. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog. Neuropsychopharmacol // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017. Vol. 79. P. 77–83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.002
56. Ou Z., Kong X., Sun X., et al. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice // *Brain Behavior and Immunity*. 2018. Vol. 69. P. 351–363. doi: 10.1016/j.bbi.2017.12.009
57. Farr S.A., Roesler E., Niehoff M.L., et al. Metformin Improves Learning and Memory in the SAMP8 Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Journals of Alzheimer's Disease*. 2019. Vol. 68. P. 1699–1710. doi: 10.3233/JAD-181240
58. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Арефьева А.П. Тревожные расстройства в пожилом возрасте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 6. С. 113–118. doi: 10.17116/jnevro2019119061113
59. Грибанов А.В., Джос Ю.С., Дерябина И.Н., и др. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 1–2. С. 3–7. doi: 10.17116/jnevro2017117123-7
60. Fang W., Zhang J., Hong L., et al. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation // *Journal of Affective Disorders*. 2020. Vol. 260. P. 302–313. doi: 10.1016/j.jad.2019.09.013
61. Fan J., Di L., Hong-Sheng C., et al. Metformin produces anxiolytic-like effects in rats by facilitating GABAA receptor trafficking to membrane // *British Journal of Pharmacology*. 2019. Vol. 176. P. 297–316. doi: 10.1111/bph.14519
62. Owen M.D., Baker B.C., Scott E.M., Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies // *International Journal of molecular scientist*. 2021. Vol. 22, N. 11. P. 5759. doi: 10.3390/ijms22115759
63. Connelly P.J., Lonergan M., Soto-Pedre E., et al. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: a GoDarts study // *Diabetes Obes Metab*. 2017. Vol. 19, N. 11. P. 1579–1586. doi: 10.1111/dom.12978
64. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, et al. Metformin and second- or third generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev // 2019*. Vol. 4, N. 4. doi: 10.1002/14651858.CD012368.pub2
65. Mohammed I., Hollenberg M.D., Ding H., Triggle C.R. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan // *Front Endocrinol*. 2021. Vol. 12. P. 718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942

REFERENCES

- United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). *World Population Prospects 2022: Summary of Results*. United Nations, 2022.
- Ageing [Internet]. *United Nations Population Fund*. [cited 2022 Dec 30]. Available from: <https://www.unfpa.org/ageing#readmore-expand>
- Population of the Russian Federation by gender and age [Internet]. *FEDERAL STATE STATISTICS SERVICE (ROSSTAT)*. [cited 2022 Dec 01]. Available from: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bu_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (In Russ.)
- Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological ageing in humans: A quest. *Aging cell*. 2020;19(2):e13080. doi: 10.1111/acel.13080
- Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22(2):165–187. doi: 10.1007/s10522-021-09910-5
- Arafa NMS, Marie MA, AlAzimi SA. Effect of canagliflozin and metformin on cortical neurotransmitters in a diabetic rat model. *Chemico-Biological Interactions*. 2016;258:79–88. doi: 10.1016/j.cbi.2016.08.016
- Ekusheva EV. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem. *Russian Medical Journal*. 2018;12(1):32–37. EDN: YOICRN

8. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1586–1593. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x
9. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z
10. United Nations [internet]. Diabetes is not a death sentence: thousands of Ukrainians tested with UN support. [cited 2023 Dec 01]. Available from: <https://news.un.org/ru/story/2021/11/1413872> (In Russ.)
11. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *J epidemiol glob health*. 2020;10(1):107. doi: 10.2991/jeqh.k.191028.001
12. Markowicz-Piasecka M, Huttunen MK, Mateusiak L, et al. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Pharmaceut Design*. 2017;23(17):2532–2550. doi: 10.2174/1381612822666161201152941
13. Kuznik BI, Chalisova NI, Tzibikov NN, et al. Stress, aging and united humoral protective system of the organism. Epigenetic mechanisms of regulation. *Advances in the physiological sciences*. 2020;51(3):51–68. doi: 10.31857/S030117982002006X
14. Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. Physiological and early aging. Modern view of the problem. *Meditinskije novosti*. 2017;5–6(28):40–64.
15. Savina NV, Nikitchenko NV, Kuzhir TD, Goncharova RI. Polymorphism of genes coding dna helicases: impact on the life span. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2016;20:46–54. doi: 10.23888/HMJ201973340-348
16. Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10–3):6–137. doi: 10.17116/jnevro20211211036
17. Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *Russian Medical Journal*. 2020;7:33–38. EDN: WUCBVJ
18. Du Y, Gao Y, Zeng B, et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1994835. doi: 10.1080/19490976.2021.1994835
19. Kim M, Benayoun BA. The microbiome: an emerging key player in aging and longevity. *Transl Med Aging*. 2020;4:103–116. doi: 10.1016/j.tma.2020.07.004
20. Topolyanskaya SV. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *The clinician*. 2020;14(3–4):10–17. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633
21. Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22(2):165–187. doi: 10.1007/s10522-021-09910-5
22. Mathews J, Davy PM, Gardner LH, Allsopp RC. Stem cells, telomerase regulation and the hypoxic state. *Frontiers in Bioscience*. 2016;21(2):303–315. doi: 10.2741/4389
23. Zhu Y, Liu X, Ding X, et al. Telomere, and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology*. 2019;20(1):1–16. doi: 10.1007/s10522-018-9769-1
24. Ahmad R, Haque M. Oral Health Messiers: Diabetes Mellitus Relevance. *Diabet metab syndr obes*. 2021;14:3001–3015. doi: 10.2147/DMSO.S318972
25. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, et al. Metformin – a future therapy for neurodegenerative diseases. *Pharmaceutical research*. 2017;34(12):2614–2627. doi: 10.1007/s11095-017-2199-y
26. Du Y, Gao Y, Zeng B, et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1994835. doi: 10.1080/19490976.2021.1994835
27. Paltsev MA, Polyakova VO, Linkova NS, et al. Molecular and cellular mechanisms of Alzheimer's disease. *Molecular medicine*. 2016;14(6):3–10. EDN: XHLYSV
28. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(5):1078–1089. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.08.018
29. De Sousa RAL, Harmer AR, Freitas DA, et al. An update on potential links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(8):6347–6356. doi: 10.1007/s11033-020-05693-z
30. Zhang J, Chen C, Hua S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;124:41–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.024
31. Ostromova OD, Surkova EV, Goloborodova IV, et al. Hypoglycemia and the risk of cognitive impairment and dementia in elderly and senile patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2020;23(1):72–87. doi: 10.14341/DM10202
32. Kim WJ, Lee SJ, Lee E, et al. Risk of Incident Dementia According to Glycemic Status and Comorbidities of Hyperglycemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes care*. 2022;45(1):134–141. doi: 10.2337/dc21-0957
33. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics, and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*. 2020;18(11):1106–1125. doi: 10.2174/1570159X1866200528142429
34. Cassano V, Leo A, Tallarico M, et al. Metabolic and cognitive effects of ranolazine in Type 2 Diabetes Mellitus: Data from an in vivo Model. *Nutrients*. 2020;12(2):382. doi: 10.3390/nu12020382
35. Shcherbakova EM. Population aging and sustainable development. *Demoscope Weekly*. 2016;(709–710):15–30. (In Russ.) EDN: XDYGPX
36. Moskalev AA, Guvatova Z, Lopes IDA, et al. Targeting aging mechanisms: pharmacological perspectives. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022;33(4):266–280. doi: 10.1016/j.tem.2022.01.007
37. Rayson A, Boudiffa M, Naveed M, et al. Geroprotectors and Skeletal Health: Beyond the Headlines. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:682045. doi: 10.3389/fcell.2022.682045
38. Moskalev AA, Chernyagina E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov MV. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. *Aging and Disease*. 2017;8(3). doi: 10.14336/AD.2016.102
39. Moskalev AA, Shaposhnikov MV, Solovov IA. Studying the geroprotective effects of inhibitors suppressing aging-associated signaling cascades in model organisms. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(3):342–7. doi: 10.14300/mnnc.2017.12090
40. Gilmudinova IR, Kudryashova IS, Kostormina EY, et al. Modern Approaches to Diagnostic and Correction of Aging Biomarkers. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(6):96–102. doi: 10.38025/2078-19
41. Wang C, Liu C, Gao K, et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;477(4):534–540. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.148
42. Chiang MC, Cheng YC, Chen SJ, et al. Metformin activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cell against amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction.

- Experimental Cell Research*. 2016;347(2):322–31. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.013
43. Chung MM, Chen YL, Pei D, et al. The neuroprotective role of metformin in advanced glycation end product treated human neural stem cells is AMPK-dependent. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(5):720–31. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.01.006
44. Benito-Cuesta I, Ordóñez-Gutiérrez L, Wandosell F. AMPK activation does not enhance autophagy in neurons in contrast to MTORC1 inhibition: Different impact on beta-amyloid clearance. *Autophagy*. 2021;17:656–671. doi: 10.1080/15548627.2020.1728095
45. Guangli Lu, Zhen W, Jia S, et al. The effects of metformin on autophagy. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111286. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111286
46. Chung MM, Nicol CJ, Cheng YC, et al. Metformin activation of AMPK suppresses AGE-induced inflammatory response in hNSCs. *Experimental Cell Research*. 2017;352:75–83. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.01.017
47. Oliveira WH, Nunes AK, Rocha-França ME, et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Research*. 2016;1644:149–60. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.013
48. Thies W, Bleile L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dementia*. 2022;18(4):700–789. doi: 10.1002/alz.12638
49. Ashrotaghi Z, Ganji F, Sepehri H. Effect of metformin on the spatial memory in aged rats. *National Journal of Physiology Pharmacy and Pharmacology*. 2015;5:416–420. doi: 10.5455/njppp.2015.5.1208201564
50. Qin Z, Zhou C, Xiao X, Guo C. Metformin attenuates sepsis-induced neuronal injury and cognitive impairment. *BMC Neuroscience*. 2021;22(1):78. doi: 10.1186/s12868-021-00683-8
51. Le Douce J, Maugard M, Veran J, et al. Impairment of glycolysis-derived l-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Cell metabolism*. 2020;31(3):503–517. doi: 10.1016/j.cmet.2020.02.004
52. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64
53. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, et al. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31:679–686. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.013
54. Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin Use Is Associated with Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults with Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care*. 2020;43:2691–2701. doi: 10.2337/dc20-0892
55. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, et al. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog. Neuropsychopharmacol. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;79:77–83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.002
56. Ou Z, Kong X, Sun X, et al. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. *Brain Behavior and Immunity*. 2018;69:351–363. doi: 10.1016/j.bbi.2017.12.009
57. Farr SA, Roesler E, Niehoff ML, et al. Metformin Improves Learning and Memory in the SAMP8 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journals of Alzheimer's Disease*. 2019;68:1699–1710. doi: 10.3233/JAD-181240
58. Levin OS, Chimagomedova AS, Arefieva AP. Anxiety in the elderly. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(6):113–118. doi: 10.17116/jnevro2019119061113
59. Gribanov AV, Dzhoz YuS, Deryabina IN, et al. An aging brain: morphofunctional aspects. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1–2):3–7. doi: 10.17116/jnevro2017117123-7
60. Fang W, Zhang J, Hong L, et al. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation. *Journal of Affective Disorders*. 2020;260:302–313. doi: 10.1016/j.jad.2019.09.013
61. Fan J, Di Li, Hong-Sheng C, et al. Metformin produces anxiolytic-like effects in rats by facilitating GABAA receptor trafficking to membrane. *British Journal of Pharmacology*. 2019;176:297–316. doi: 10.1111/bph.14519
62. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *Int J mol sci*. 2021;22(11):5759. doi: 10.3390/ijms22115759
63. Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, et al. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: A GoDarts study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1579–1586. doi: 10.1111/dom.12978
64. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, et al. Metformin and second- or third generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4). doi: 10.1002/14651858.CD012368.pub2
65. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggler CR. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Front Endocrinol*. 2021;12:718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942

ОБ АВТОРАХ

***Хафизова Айгуль Зульфаровна**, асп., каф. фармакологии;
адрес: Россия, 420015, Казань, ул. Толстого, д. 6/30;
ORCID: 0000-0002-7690-7341;
eLibrary SPIN: 6140-5941;
e-mail: aygul_khafizova_1997@mail.ru

Семина Ирина Ивановна, д-р мед. наук, проф. каф., каф.
фармакологии, зав. Центральной научно-исследовательской
лабораторией;
ORCID: 0000-0003-3515-0845;
eLibrary SPIN: 4385-3650;
e-mail: seminai@mail.ru

Никитин Дмитрий Олегович, асс., каф. фармакологии;
ORCID: 0000-0001-5773-867X;
eLibrary SPIN: 3132-2628;
e-mail: Richard4777@Yandex.ru

Мустафин Руслан Ибрагимович, канд. фарм. наук, доц.,
директор Института фармации;
ORCID: 0000-0002-0916-2853;
eLibrary SPIN: 9244-1081;
e-mail: ruslan.mustafin@kazangmu.ru

AUTHORS' INFO

***Aijgul Z. Hafizova**, Postgrad. Stud., Depart. of Pharmacology;
address: 6/30 Tolstoy St., 420015 Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-7690-7341;
eLibrary SPIN: 6140-5941;
e-mail: aygul_khafizova_1997@mail.ru

Irina I. Semina, MD, Dr. Sci. (Med.), prof., Depart. of Pharmacology,
head of the Central Research Laboratory;
ORCID: 0000-0003-3515-0845;
eLibrary SPIN: 4385-3650;
e-mail: seminai@mail.ru

Dmitry O. Nikitin, Assistant, Depart. of Pharmacology;
ORCID: 0000-0001-5773-867X;
eLibrary SPIN: 3132-2628;
e-mail: Richard4777@Yandex.ru

Ruslan I. Mustafin, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Director
of the Institute of Pharmacy;
ORCID: 0000-0002-0916-2853;
eLibrary SPIN: 9244-1081;
e-mail: ruslan.mustafin@kazangmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author