DOI: 10.33667/2078-5631-2024-26-19-23

Метформин и микробиота кишечника

И. Н. Григорьева[1], Т. И. Романова[1], Т. С. Суворова[2], Д. Л. Непомнящих[2]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ
Целый ряд исследований на людях и животных продемонстрировали, что действие метформина по снижению гипергликемии может быть результатом модуляции популяции кишечной микробиоты. Метформин изменяет соотношение Firmicutes/Bacteroidetes, усиливает рост некоторых бактерий, таких как Akkermansia muciniphila, Escherichia spp. или Lactobacillus, и снижает уровни других, таких как Intestinibacter. Более того, в кишечнике метформин не только улучшает усвоение глюкозы, но также способствует выработке короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), регулирует секрецию глюкозоснижающего гормона глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и других кишечных пептидов, ингибирует фарнезоид-Х-рецептор (FXR) и резорбцию пула желчных кислот, может снижать проницаемость кишечного барьера за счет увеличения экспрессии муцина и белков плотных соединений, модулирует иммунный ответ, оказывает противовоспалительное действие и др. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что кишечная микробиота участвует не только в сахароснижающем действии метформина при сахарном диабете 2 типа, но и в реализации его многочисленных плейотропных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *метформин, кишечная микробиота, механизмы, короткоцепочечные жирные кислоты, A. muciniphila.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Metformin and intestinal microbiota

I. N. Grigor'eva[1], T. I. Romanova[1], T. S. Suvorova[2], D. L. Nepomnyashchikh[2]

[1] Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Scientific Center "Institute of Cytology and Genetics" of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY
A number of human and animal studies have demonstrated that the hyperglycemia-lowering effects of metformin may result from modulation of the gut microbiota population. Metformin changes the Firmicutes/Bacteroidetes ratio and enhances the growth of some bacteria, such as Akkermansia muciniphila, Escherichia spp. or Lactobacillus and reduce the levels of others such as Intestinibacter. Moreover, in the intestine, metformin not only improves glucose absorption, but also promotes the production of short-chain fatty acids (SCFAs), regulates the secretion of the glucose-lowering hormone glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and other intestinal peptides, inhibits the Farnesoid-X-receptor (FXR) and resorption of the bile acid pool, and may reduce intestinal permeability barrier by increasing the expression of mucin and tight junction proteins, modulates the immune response, has an anti-inflammatory effect, etc. Thus, research results indicate that the intestinal microbiota is involved not only in the hypoglycemic effect of metformin in diabetes mellitus type 2, but also in the implementation of its numerous pleiotropic effects.

KEYWORDS: *metformin, intestinal microbiota, mechanisms, short-chain fatty acids, A. muciniphila.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Введение

Метформин (N,N-диметилбигуанид) был синтезирован из лекарственного растения Galega officinalis (также известным как козья рута или французская сирень) в 1920-х годах и стал предпочтительным пероральным сахароснижающим средством первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. В настоящее время метформин, используемый в клинике (метформина гидрохлорид), синтезируется из хлорированного диметиламина и дициандиамида, а не из растений [2]. Способность метформина противодействовать резистентности к инсулину и устранять гипергликемию у взрослых без увеличения веса или повышенного риска гипогликемии завоевала доверие в Европе с 1957 года, и после тщательного изучения, несмотря на лактоацидоз, метформин был представлен в США в 1995 году [1]. Были выявлены долгосрочные сердечно-сосудистые преимущества метформина: по данным Британского проспективного исследования диабета (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), в 1998 году показано снижение любой конечной точки, связанной с СД, на 32 %, снижение смертности от СД на 42 % и снижение смертности от всех причин после лечения на 36 % [3]. Помимо СД, метформин оказался эффективным при заболеваниях, связанных со старением, таких как дегенеративные заболевания скелета, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нейродегенеративные заболевания, опухоли, ожирение и другие метаболические нарушения [2]. Кроме того, продемонстрирована эффективность метформина в лечении инфекций SARS-CoV-2 или гриппа [4], а также его положительное влияние на симптоматику нервно-мышечных, нейродегенеративных заболеваний, синдрома поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезни печени и др. [2, 5].

Метформин и модуляция микробиоты кишечника

Для объяснения метаболических эффектов метформина предложено несколько механизмов, но доказательства не являются окончательными, и молекулярная основа действия метформина остается неизвестной. Многочисленные данные указывают на то, что местом действия метформина является кишечная микробиота. Микробиота кишечника признана важным фактором развития метаболических заболеваний и считается эндокринным органом, участвующим в поддержании энергетического гомеостаза и иммунитета хозяина [6–14]. В качестве доминирующей микробиоты кишечника у здоровых взрослых людей представлены бактерии филюмов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [10]. За последние десятилетия проведен ряд исследований как на людях, так и на животных моделях, подтверждающих роль микробиоты различных отделов желудочно-кишечного тракта как новой мишени для лекарственных препаратов [11], в частности, для метформина [6–10, 14–26], поскольку метформин не продемонстрировал эффекта снижения уровня глюкозы при внутривенном, а не пероральном введении [13], биоактивность метформина возникает в кишечнике, где его концентрация в 30–300 раз превышает таковую в плазме, примерно 50% принятой дозы обнаруживается в стуле [14]. Более того, пероральный метформин с отсроченным высвобождением, который доставляет препарат в нижние отделы кишечника с меньшим воздействием в плазме, оказывает больший эффект снижения уровня глюкозы, чем метформин с пролонгированным высвобождением, что дает дополнительные доказательства кишечно-опосредованных механизмов действия метформина [23]. Кроме того, экспрессируемый в мембране энтероцитов транспортер органических катионов 1 (OCT-1) участвует в абсорбции метформина из просвета кишечника, снижение функции OCT-1 может увеличить концентрацию метформина в кишечнике и риск желудочно-кишечной непереносимости у пациентов, получавших метформин, что подтверждает прямой эффект метформина в тонком кишечнике [15].

Метформин может изменять микробиом кишечника несколькими путями. *Во-первых,* доказано увеличение обилия штаммов бактерий, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), например, Ruminococcus, Butyrivibrio, Bifidobacteria, Megasphera и др., на фоне метформина [9, 10, 19, 24]. КЦЖК обладают многими полезными эффектами для кишечника и всего организма: защищают слизистую оболочку от повреждений, вызванных патогенами, поставляют питательные вещества и энергообеспечение для колоноцитов, регулируют моторику кишечника, регулируют апоптоз, обладают антиканцерогенным эффектом, снижая пролиферацию клеток и повышая их дифференцировку, активируют фагоцитоз, участвуют в образовании нейромедиаторов и др. [22, 24]. Кроме того, увеличение выработки КЦЖК, особенно бутирата и пропионата, активировало кишечный глюконеогенез, что улучшало гликемический контроль и снижало выработку глюкозы в печени, аппетит и массу тела [25].

Во-вторых, обогащение поддерживающими здоровый баланс в кишечной экосистеме Lactobacillus spp., которые облегчают метаболические заболевания [19, 26], регулируют реакцию окислительного стресса, иммунный ответ, воспалительные пути, защищают слизистые оболочки, блокируя адгезию патогенов, даже снижают профиль глюкозы, уровень IL-10 в печени, мышцах, тканях кишечника, повышают чувствительность к инсулину (с участием глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1, GLUT4, адипонектина), целостность кишечного барьера и экспрессию рецептора TLR-4 у животных с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [27]. Метформин улучшает SGLT1-зависимый глюкозо-чувствительный путь глюкорегуляции за счет повышения уровня *Lactobacillus* в верхних отделах тонкого кишечника у грызунов, получавших высокожировую диету, что является подтверждением связи *Lactobacillus* с модуляцией уровня глюкозы метформином [16]. Численность видов *Lactobacillus sanfranciscensis* также была увеличена у пациентов с СД2 после кратковременного (3-дневного) клинического лечения метформином [28]. Однако остается неизвестным механизм, с помощью которого метформин изменяет численность *Lactobacillus*.

В-третьих, метформин действует частично через ось *Bacteroides fragilis*-гликоурсодезоксихолевая кислота – кишечный фарнезоид-Х-рецептор (FXR) и через изменение пула желчных кислот [32] для улучшения метаболической дисфункции, включая гипергликемию [28, 29]. Ингибирование кишечного FXR, что способствует продукции и секреции глюкозоснижающего гормона GLP-1 зависимым от гликолиза образом, может быть распространенным путем, который связывает ремоделирование микробиоты кишечника с антидиабетическим действием метформина [28]. Воздействие метформина увеличивает выведение желчных кислот с калом, что соответствует ингибирующему эффекту метформина на резорбцию желчных кислот [6, 32].

В-четвертых, метформин увеличивает обилие бактерии *Akkermansia muciniphila*, обладающей множественными полезными эффектами, подробнее описанными ниже [9, 18, 22, 29–31].

В-пятых, метформин создает среду, которая способствует росту подмножества видов бактерий, полезных для кишечника, в то же время подавляет рост потенциальных патогеноподобных бактерий [9, 10, 19, 20, 29, 32], причем метформин способен обращать вспять метаболические нарушения, возникающие «благодаря» патогенам [26], а также модулировать работу многих метформин-регулируемых генов, кодирующих металлопротеины или транспортеры металлов [10]. Соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* было снижено у пациентов с СД2, и этот феномен был восстановлен при лечении метформином в нескольких клинических исследованиях [8, 10]. Форслунд и соавт. (1917) провели метаанализ метагеномных данных и показали, что кишечный микробиом был менее богатым у пациентов с СД2, не получавших

лечения метформином; это «богатство» восстановилось, почти так же, как в контрольной группе, у пациентов с СД2 при лечении метформином [7]. Значительное изменение в составе кишечной микробиоты – увеличение обилия видов *Escherichia* и уменьшение видов *Intestinibacter* – было зарегистрировано через 2 и 4 месяца лечения метформином пациентов с СД2, ранее не получавших лечения [10]. Недавнее РКИ показало, что метформин изменяет состав микробиоты кишечника у 450 пациентов с СД2: увеличивает количество таких полезных бактерий, как *Blautia* и *Faecalibacterium,* и ингибирует потенциальную патогеноподобную микробиоту, например, *Oscillibacter*, *Alistipes* и *Bacteroides* [29]. Метформин модулирует состав кишечной микробиоты не только у пациентов, но и у здоровых людей. У молодых здоровых мужчин без диабета лечение метформином в течение шести недель приводило к снижению обилия *Intestinibacter spp*. и *Clostridium spp*., а также к повышению *Bilophila wadsworthia* и *Escherichia/Shigella spp*., количество которых возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения [21]. Эти результаты позволяют предположить, что изменения в микробиоте были вызваны самим метформином, а не просто отражали улучшение гликемического контроля.

Метформин и продукция КЦЖК

КЦЖК могут связываться с рецепторами, связанными с G-белком (GPR)-41 и GPR-43, экспрессируемыми на энтероэндокринных L-клетках, стимулируя высвобождение GLP-1, GLP-2 и пептида YY, которые регулируют метаболизм глюкозы и секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы [8], а также снижают абсорбцию глюкозы в кишечнике, усиливают глюконеогенез в кишечнике, что приводит к снижению печеночного глюконеогенеза, аппетита и веса, и в итоге – к улучшению гомеостаза глюкозы [9, 10, 16, 17, 32]. Вместе с увеличением численности *Bacteroides* концентрация КЦЖК в кале у тех, кто получал метформин, была выше, чем у нелеченных животных [19]. Форслунд и соавт. (2015) раскрыли ключевые взаимодействия между метформином и микробиотой 784 пациентов с СД2 и выявили потенциальный регуляторный эффект производства КЦЖК для стимулирования ключевых физиологических адаптаций и сдерживания прогрессирования заболевания, что было подтверждено и на «стерильных» мышах после трансплантации фекалий доноров, получавших метформин [7].

У пациентов с СД2 описан эффект метформина по повышению количества КЦЖК за счет увеличения числа некоторых бактериальных штаммов, включая *A. muciniphila*, продуцирующих КЦЖК [32, 33]. Бактерии, продуцирующие КЦЖК, уменьшая воспаление (ингибируют интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли α (TNF-α) [34], они также регулируют секрецию кишечных пептидов, способствуют уменьшению инсулинорезистентности за счет снижения количества кишечных эндотоксинов в крови, в том числе и за счет регуляции экспрессии микробных генов [7, 9, 10, 16, 32].

У взрослых с избыточным весом/ожирением метформин по сравнению с контролем повышал количество вариантов последовательности ампликонов для *Escherichia coli u Ruminococcus Torques* и уменьшал количество *Intestinibacter bartlettii*, а также повышал уровень бутирата, ацетата и валерата в сыворотке крови через полгода лечения, причем увеличение уровня ацетата было связано со снижением уровня инсулина натощак [24]. Дополнительное полногеномное метагеномное секвенирование подмножества группы метформина показало, что метформин изменил 62 метагеномных функциональных пути, включая путь производства ацетата и три пути метаболизма глюкозы [24]. С помощью метаболических моделей в масштабе генома был показан вклад четырех бактерий (*Escherichia spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Intestinibacter bartlettii* и *Subdoligranulum Variable*) в физиологию пациентов с СД2, получавших метформин [17].

Метформин и обогащение микробиоты бактериями *Akkermansia muciniphila*

Akkermansia muciniphila – первый и единственный представитель филюма *Verrucomicrobia*, анаэробная бактерия, разлагающая слизистый слой – составляет примерно 3 % от общей микробиоты у здоровых взрослых [35]. При деградации муцина *A. muciniphila* производит ацетат и пропионат, которые служат субстратами для других бактерий и хозяина, поддерживают целостность кишечной стенки, индуцируя пролиферацию стволовых клеток кишечника и усиливая дифференцировку клеток Панета и бокаловидных клеток [22]. Ацетат и пропионат являются противовоспалительными средствами (в том числе за счет инактивации путей ядерного фактора-KB (NF-KB) и Jun N-концевой киназы (JNK)), уменьшают стресс эндоплазматического ретикулума (снижает уровни белка BiP/GRP78 и PKR-подобной киназы ER (PERK)), липогенез (снижает экспрессию генов белков, связывающих регуляторные элементы стерола – SREBP1c) и транслоказы жирных кислот (CD 36) и глюконеогенез (подавляет экспрессию глюконеогенных ферментов печени, глюкозо-6-фосфатазы (G6P) и фосфоенолпируват-карбоксикиназы (PEPCK) [30]. *A. muciniphila* способна повышать термогенез и секрецию GLP-1 и снижать экспрессию белков, участвующих в дифференцировке адипоцитов, а также экспрессию генов-переносчиков глюкозы и фруктозы в тощей кишке [36]. *A. muciniphila* повышает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе в различных тканях [30]. Метагеномные данные показали обратную корреляцию между численностью *A. muciniphila* и такими заболеваниями, как воспалительные заболевания кишечника, ожирение и диабет [22].

Метформин влияет на микробиоту кишечника, в частности, за счет обогащения *A. muciniphila*, что было доказано как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [9, 10, 18–20, 26, 31]. Так, метформин вызывает рост обилия бактерий *A. muciniphila*, что сопровождается увеличением числа продуцирующих муцин бокаловидных клеток и резидентных в жировой ткани

регуляторных Т-клеток у мышей, получавших высокожировую диету [18]. Метагеномное исследование образцов стула показало, что у пациентов с рефрактерным СД2 наблюдается меньшая относительная численность *A. muciniphila*, чем у пациентов с СД, которые достигли оптимального гликемического контроля с помощью метформина [18].

Полногеномное секвенирование образцов фекалий пациентов с СД2 показало, что лечение 1700 мг метформина в день в течение 4 месяцев вызывало значительные изменения в относительной численности более 80 бактериальных штаммов по сравнению с плацебо, в наибольшей степени увеличилось количество *A. muciniphila*, а также Bifidobacterium Teenis, что коррелировало с улучшением уровня гликированного гемоглобина [10]. В другом исследовании также подтвердили, что у пациентов с СД2 метформин изменяет состав микробиоты кишечника за счет обогащения *A. muciniphila* (в 3,4 *раза выше, чем у нелеченных пациентов с СД2)*, а также нескольких видов микробиоты, продуцирующих КЦЖК (*Butyrivibrio, Bifidobacterium bifidum, Megasphaera* и OTU *Prevotella*) [9].

Метформин и восстановление целостности кишечного барьера

Барьер слизистой оболочки кишечника поддерживает баланс между поглощением основных питательных веществ и предотвращением транслокации патогенов. Если экспрессия белков плотных контактов (TJs) кишечного барьера снижается, нарушается гомеостаз и целостность кишечного барьера, тогда липополисахариды (ЛПС), выделяемые кишечными грамотрицательными бактериями, проникают в циркуляцию. Возникающая в результате эндотоксемия вызывает изменения в иммунном ответе хозяина, способствуя слабовыраженному провоспалительному состоянию в различных органах и тканях, что может привести к развитию целого ряда расстройств [22]. Активация сигналинга JNK разрушает кишечные эпителиальные соединения, а метформин защищает от дисфункции кишечного барьера путем AMPKα1-зависимого ингибирования активации JNK и таким образом может способствовать сборке эпителиальных соединений и улучшению барьерной функции кишечного эпителия [37]. Метформин восстанавливает структуру и целостность кишечного барьера путем увеличения выработки муцина и белков TJs (зонулина 1 и окклюдина), количества бокаловидных клеток и вместе с тем снижает продукцию ЛПС в кишечнике [19], причем сужение межклеточных промежутков в кишечном эпителии в группе лечения метформином показано при трансмиссионной электронной микроскопии [19]. Более того, метформин облегчал индуцированное ЛПС фосфорилирование NF-κB, способствовал ядерной транслокации Nrf2 и повышал экспрессию антиоксидантных генов (HO-1 и NQO-1), что приводило к снижению содержания активных форм кислорода в кишечнике [38]. Экспрессия генов *MUC 2* и *MUC 5*, которые способствуют повышению уровня муцина, была увеличена у самок мышей на высокожировой диете, обработанных метформином, а при увеличении экспрессии *MUC 2* белки зонулин-1 и окклюдин восстанавливались, а кишечная проницаемость снижалась [20]. Эти результаты раскрывают потенциал метформина как эффективной терапии не только СД2, но и для лечения кишечных заболеваний.

Метформин способен модулировать воспалительные сигнальные пути за счет ингибирования провоспалительных цитокинов [6, 19, 32]. Продемонстрировано, что в группе, получавшей метформин, наблюдалось снижение активности передачи сигналов по пути TLR/NF-κB в кишечнике [19]. Метформин влияет на воспаление через сигнальные пути, модулирующие воспаление, например, через сигнальный путь STAT3 [39] или путь NF-κB [40]. Метформин напрямую подавляет высвобождение воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1β и TNF-α [32, 40]. Снижение уровня регуляторных Т-клеток, регулятора иммунных ответов, в стромально-сосудистой фракции мышей на высокожировой диете восстанавливалось при лечении *A. muciniphila* и метформином, и более того, уровни мРНК IL-6 и IL-1β значительно снижались у *A. muciniphila* при лечении метформином [18].

Заключение

Приведенные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью выявления физиологических путей, посредством которых желудочно-кишечный тракт играет важную роль в действии метформина и поможет понять некоторые установленные (посредством модуляции воспаления, проницаемости кишечника, гомеостаза глюкозы и обилия бактерий, продуцирующих КЦЖК) и пока неустановленные эффекты метформина на микробиоту кишечника. Изучение взаимосвязи «метформин–микробиом–хозяин» позволит разработать рекомендации для пациентов по диете и использованию пробиотиков для максимизации терапевтического эффекта метформина и минимизации побочных эффектов препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Список литературы / References

1. *Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017; 60 (9): 1566–1576. http://doi.org/10.1007/s00125–017–4318-z*
2. *Chen S, Gan D, Lin S, Zhong Y, Chen M, Zou X, Shao Z. et al. Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. Theranostics. 2022; 12 (6): 2722–2740. http://doi.org/10.7150/thno.71360*
3. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352 (9131): 854–65.*
4. *Martin DE, Cadar AN, Bartley JM. Old drug, new tricks: the utility of metformin in infection and vaccination responses to influenza and SARS-CoV-2 in older adults. Front Aging. 2023; 4: 1272336. http://doi.org/10.3389/fragi.2023.1272336*
5. *Shang R, Miao J. Mechanisms and effects of metformin on skeletal muscle disorders. Front Neurol. 2023; 14: 1275266. http://doi.org/10.3389/fneur.2023.1275266*
6. *Lee CB, Chae SU, Jo SJ, Jerng UM, Bae SK. The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. Int J. Mol Sci. 2021; 22 (7): 3566. http://doi.org/10.3390/ijms22073566*
7. *Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota Nature. 2015; 528 (7581): 262–266. http://doi.org/10.1038/nature15766*
8. *Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2014; 2; 9 (7): e100778. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778*
9. *de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM. et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. Diabetes Care. 2017; 40 (1): 54–62. http://doi.org/10.2337/dc16–1324*

10. *Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L. et al. Metformin alters the gut microbiome of individual with treatment-naïve type 2 diabetes contributing to the therapeutics effects of the drug. Nat Med. 2017; 23 (7): 850–858. http://doi.org/10.1038/nm.4345*
11. *Grigor'eva IN. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. J. Pers Med. 2020; 11 (1): 13. http://doi.org/10.3390/jpm11010013*
12. *Grigor'eva IN, Romanova TI. Gallstone Disease and Microbiome. Microorganisms. 2020; 8 (6): 835. http://doi.org/10.3390/microorganisms8060835*
13. *Bonora E, Cigolini M, Bosello O, Zancanaro C, Capretti L, Zavaroni I. et al. Lack of Effect of Intravenous Metformin on Plasma Concentrations of Glucose, Insulin, C-Peptide, Glucagon and Growth Hormone in Non-Diabetic Subjects. Curr. Med. Res. Opin. 1984; 9 (1): 47–51. http://doi.org/10.1185/03007998409109558*
14. *Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the Intestine. Diabetologia 2008; 51 (8): 1552–1553. http://doi.org/ 10.1007/s00125-008-1053-5*
15. *Jensen JB, Sundelin EI, Jakobsen S. [11C]-Labeled Metformin Distribution in the Liver and Small Intestine Using Dynamic Positron Emission Tomography in Mice Demonstrates Tissue-Specific Transporter Dependency. Diabetes. 2016; 65 (6): 1724–1730. http://doi.org/10.2337/db16–0032*
16. *Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, Rasmussen BA, Abraham MA, Dranse HJ. et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. Cell Metab. 2018; 27 (1): 101–117. e5. http://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.019*
17. *Rosario D, Benfeitas R, Bidkhori G, Zhang C, Uhlen M, Shoaie S, Mardinoglu A. Understanding the representative gut microbiota dysbiosis in metformin treated type 2 diabetes patients using genome-scale metabolic modeling. Front. Physiol. 2018; 9: 775. http://doi.org/10.3389/fphys.2018.00775*
18. *Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An Increase in the Akkermansia Spp. Population Induced by Metformin Treatment Improves Glucose Homeostasis in Diet-Induced Obese Mice. Gut. 2014; 63 (5): 727–35. http://doi.org/10.1136/gutjnl-2012–303839*
19. *Zhang W., Xu J. H., Yu T., Chen Q. K. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. Biomed. Pharmacother. 2019; 118: 109131. http://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109131*
20. *Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. Appl Environ Microbiol 2014; 80: 5935-5943, http://doi.org/10.1128/AEM.01357-14*
21. *Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, Allin KH, Brandslund I, Jørgensen NR. et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. Diabetologia. 2019; 62 (6): 1024–1035. http://doi.org/10.1007/s00125-019-4848-7*
22. *Rodriguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018; 21 (4): 294–301. http://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000468.*
23. *Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S. et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. Diabetes Care. 2016; 39 (2): 198–205. http://doi.org/10.2337/dc15–0488*
24. *Mueller NT, Differding MK, Zhang M, Maruthur NM, Juraschek SP, Miller ER 3rd, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. Diabetes Care. 2021; 44 (7): 1462–1471. http://doi.org/10.2337/dc20–2257*
25. *Liu W, Luo Z, Zhou J, Sun B. Gut Microbiota and Antidiabetic Drugs: Perspectives of Personalized Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 853771. http://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853771*
26. *Cao TTB, Wu KC, Hsu JL, Chang CS, Chou C, Lin CY. et al. Effects of Non-insulin Anti-hyperglycemic Agents on Gut Microbiota: A Systematic Review on Human and Animal Studies. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 573891. http://doi.org/10.3389/fendo.2020.573891*
27. *Archer AC, Muthukumar SP, Halami PM. Lactobacillus fermentum MCC 2759 and MCC 2760 Alleviate Inflammation and Intestinal Function in High-Fat Diet-Fed and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021; 13 (4): 1068–1080. http://doi.org/10.1007/s12602-021-09744-0*
28. *Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X. et al. Gut microbiota and intestinal fxr mediate the clinical benefits of metformin. Nat. Med. 2018; 24: 1919–1929. http://doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4*
29. *Tong X, Xu J, Lian F, Yu X, Zhao Y, Xu L. et al. Structural Alteration of Gut Microbiota During the Amelioration of Human Type 2 Diabetes With Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula: A Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial. mBio 2018; 9 (3): e02392–17. http://doi.org/10.1128/mBio.02392–17*
30. *Sanjiwani MID, Aryadi IPH, Semadi IMS. Review of Literature on Akkermansia muciniphila and its Possible Role in the Etiopathogenesis and Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2022; 37 (1):69–74. http://doi.org/10.15605/jafes.037.01.13*
31. *Ke H, Li F, Deng W. Metformin Exerts Anti-inflammatory and Mucus Barrier Protective Effects by Enriching Akkermansia muciniphila in Mice With Ulcerative Colitis. Front Pharmacol. 2021; 12: 726707. http://doi.org/10.3389/fphar.2021.726707*
32. *Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15 (10): 569–589. http://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2*
33. *Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. Curr Opin Pharmacol. 2019; 49: 1–5. http://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.011*
34. *Salazar J, Angarita L, Morillo V, Navarro C, Martínez MS, Chacín M. et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. Nutrients. 2020; 12 (10): 3039. http://doi.org/10.3390/nu12103039*
35. *Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos WM. The Mucin Degrader Akkermansia Muciniphila Is an Abundant Resident of the Human Intestinal Tract. Appl Environ Microbiol. 2008: 74: 1646–8. http://doi.org/10.1128/AEM.01226–07*
36. *Yoon HS, Cho CH, Yun MS, Jang SJ, You HJ, Kim J. et al. Akkermansia Muciniphila Secretes a Glucagon-Like Peptide-1-Inducing Protein That Improves Glucose Homeostasis and Ameliorates Metabolic Disease in Mice. Nat Microbiol. 2021; 6: 563–73. http://doi.org/10.1038/s41564-021-00880-5*
37. *Deng J, Zeng L, Lai X, Li J, Liu L, Lin Q, Chen Y. Metformin protects against intestinal barrier dysfunction via AMPKa1-dependent inhibition of JNK signalling activation. J. Cell Mol Med. 2018; 22 (1): 546–557. http://doi.org/10.1111/jcmm.13342*
38. *Wu W, Wang S, Liu Q, Shan T, Wang Y. Metformin Protects against LPS-Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Activating AMPK Pathway. Mol Pharm. 2018; 15 (8): 3272–3284. http://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00332*
39. *Lee SY, Lee SH, Yang EJ, Kim EK, Kim JK, Shin DY, Cho ML. Metformin Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Suppression of the STAT3 Signaling Pathway and Regulation of the between Th17/Treg Balance. PLoS One. 2015; 10 (9): e0135858. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0135858*
40. *Huang NL, Chiang SH, Hsueh CH, Liang YJ, Chen YJ, Lai LP. Metformin inhibits TNF-alpha-induced iKAPPAB kinase phosphorylation, iKAPPAB-alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through pi3k-dependent ampk phosphorylation. Int. J. Cardiol. 2009; 134: 169–175. http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.04.010*

Статья поступила / Received 05.12.2023
Получена после рецензирования / Revised 13.07.2024
Принята в печать / Accepted 15.10.2024

Сведения об авторах

Григорьева Ирина Николаевна, *д.м.н., проф., главный научный сотрудник, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, проф. отдела образования*[1]. *E-mail: grigorieva2024@yandex.ru. Scopus Author ID: 7004630757. Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023. ORCID: 0000-0003-0069-7744*

Романова Татьяна Ивановна, *к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии*[1]. *E-mail: tarom75@mail.ru. SPIN: 5333-2369. ORCID: 0000-0001-8514-2304*

Суворова Татьяна Станиславовна, *к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней*[2]. *E-mail: tatyana.suvorova13@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5809-2241*

Непомнящих Давид Львович, *д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней*[2]. *E-mail: dln_nco@mail.ru.* ***ORCID:***

[1] *Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия*
[2] *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия*

Автор для переписки: *Григорьева Ирина Николаевна. E-mail: grigorieva2024@yandex.ru*

About authors

Grigor'eva Irina N., *DM Sci (habil.), professor, chief researcher, head of the Group of Biochemical Research in Gastroenterology, professor of Education Dept*[1]. *E-mail: grigorieva2024@yandex.ru. Scopus Author ID: 7004630757. Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023. ORCID: 0000-0003-0069-7744*

Romanova Tatyana I., *PhD Med, senior researcher at Gastroenterology Laboratory*[1]. *E-mail: tarom75@mail.ru. SPIN: 5333-2369. ORCID: 0000-0001-8514-2304*

Suvorova Tatyana S., *PhD Med, associate professor at Dept of Internal Medicine*[2]. *E-mail: tatyana.suvorova13@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5809-2241*

Nepomnyashchikh David L., *DM Sci (habil.), professor at Dept of Internal Medicine*[2]. *E-mail: dln_nco@mail.ru*

[1] *Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Scientific Center "Institute of Cytology and Genetics" of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russia*
[2] *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia*

Corresponding author: *Grigor'eva Irina N. E-mail: grigorieva2024@yandex.ru*

Для цитирования: Григорьева И. Н., Романова Т. И., Суворова Т. С., Непомнящих Д. Л. Метформин и микробиота кишечника. *Медицинский алфавит.* 2024; (26): 19–23. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-26-19-23

For citation: Grigor'eva I. N., Romanova T.I., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Metformin and intestinal microbiota. *Medical alphabet.* 2024; (26): 19–23. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-26-19-23