



## Исследование влияния метформина в малых дозах на поведенческие характеристики и биохимические показатели половозрелых крыс

А. З. Хафизова, Д. О. Никитин, Р. Г. Садыкова, В. Б. Гаврилова, А. В. Никитина, Р. И. Мустафин ✉, И. И. Семина ✉✉

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России). 420012, Россия, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

✉ **Контактное лицо:** Мустафин Руслан Ибрагимович. **E-mail:** [ruslan.mustafin@kazangmu.ru](mailto:ruslan.mustafin@kazangmu.ru)

✉✉ **Контактное лицо:** Семина Ирина Ивановна. **E-mail:** [irina.semina@kazangmu.ru](mailto:irina.semina@kazangmu.ru)

**ORCID:** А. З. Хафизова – <https://orcid.org/0009-0007-3795-1407>;  
Д. О. Никитин – <https://orcid.org/0000-0001-5773-867X>;  
Р. Г. Садыкова – <https://orcid.org/0000-0002-5316-8902>;  
В. Б. Гаврилова – <https://orcid.org/0009-0008-8002-645X>;  
А. В. Никитина – <https://orcid.org/0000-0001-6219-6246>;  
Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>;  
И. И. Семина – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>.

Статья поступила: 20.09.2025

Статья принята в печать: 29.10.2025

Статья опубликована: 17.04.2026

### Резюме

**Введение.** Метформин – пероральное противодиабетическое средство с известным профилем эффективности и безопасности. В настоящее время появляется все больше данных о влиянии метформина на функции ЦНС в малых дозах, не связанных с гипогликемическим действием, с целью воздействия на процесс старения и сопутствующих возраст-ассоциированных заболеваний. Однако сведений о влиянии метформина на поведенческие характеристики и когнитивные функции здорового организма недостаточно.

**Цель.** Исследование влияния метформина в малых дозах на поведенческие характеристики и некоторые биохимические показатели сыворотки крови (уровень глюкозы, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) половозрелых крыс.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 72 крысах-самцах линии *Wistar* массой 200–250 г. После 30-дневного введения метформина в дозах 35 и 70 мг/кг было проведено поведенческое тестирование. Для исследования влияния на процессы обучения и памяти применяли установку «Т-образный лабиринт», для изучения пространственной памяти – «Водный лабиринт Морриса». Установки «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Экстраполяционное избавление» применяли для оценки влияния метформина на состояние тревожности крыс. Для оценки влияния на физическую активность крыс применяли комплекс «Ротарод». Измерение биохимических показателей сыворотки крови крыс проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUI CS-300B.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что 30-дневное введение метформина в обеих дозах (35 и 70 мг/кг) улучшало процессы обучения и памяти в тесте «Т-образный лабиринт» ( $p < 0,05$ ). Кроме того, введение метформина в малых дозах (35 и 70 мг/кг) способствовало развитию анксиолитического эффекта в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Экстраполяционное избавление» ( $p < 0,05$ ). Показано, что введение метформина (70 мг/кг) улучшало мышечную выносливость крыс в тесте «Ротарод» ( $p < 0,05$ ) на фоне неизменного уровня глюкозы.

**Заключение.** Результаты проведенных исследований определяют направление дальнейшего исследования по изучению возможности применения метформина в дозах, не оказывающих гипогликемического действия, для коррекции тревожных и когнитивных нарушений при патологических состояниях ЦНС, в том числе в процессе физиологического старения.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, тревожность, мышечная выносливость, метформин, малые дозы, половозрелые крысы

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

**Вклад авторов.** А.З. Хафизова – проведение экспериментов, статистическая обработка, написание текста статьи. Д. О. Никитин – проведение экспериментов, статистическая обработка. Р. И. Мустафин, Р. Г. Садыкова – редактирование текста статьи. В. Б. Гаврилова – проведение биохимического анализа. А. В. Никитина – участие в проведении экспериментов. И. И. Семина – дизайн эксперимента, написание и редактирование текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

**Благодарность.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00333).

**Для цитирования:** Хафизова А.З., Никитин Д.О., Садыкова Р.Г., Гаврилова В.Б., Никитина А.В., Мустафин Р.И., Семина И.И. Исследование влияния метформина в малых дозах на поведенческие характеристики и биохимические показатели половозрелых крыс. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2026;15(2):137–145. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2186>

## Study of the effect of metformin in small doses on the behavioral characteristics and biochemical parameters of rats

Ajgul Z. Hafizova, Dmitry O. Nikitin, Raziya G. Sadykova, Viktoriya B. Gavrilova, Anastasiya V. Nikitina, Rouslan I. Moustafine✉, Irina I. Semina✉✉

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia. 49, Butlerova str., Kazan, Republic of Tatarstan, Volga Federal District, 420012, Russia

✉ **Corresponding author:** Rouslan I. Moustafine. **E-mail:** ruslan.mustafin@kazangmu.ru

✉✉ **Corresponding author:** Irina I. Semina. **E-mail:** irina.semina@kazangmu.ru

**ORCID:** Ajgul Z. Hafizova – <https://orcid.org/0009-0007-3795-1407>;  
Dmitry O. Nikitin – <https://orcid.org/0000-0001-5773-867X>;  
Raziya G. Sadykova – <https://orcid.org/0000-0002-5316-8902>;  
Viktoriya B. Gavrilova – <https://orcid.org/0009-0008-8002-645X>;  
Anastasiya V. Nikitina – <https://orcid.org/0000-0001-6219-6246>;  
Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>;  
Irina I. Semina – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>.

**Received:** 20.09.2025

**Accepted:** 29.10.2025

**Published:** 17.04.2026

### Abstract

**Introduction.** Metformin is an oral antidiabetic drug with a known efficacy and safety profile. Currently, there is more data on the effect of metformin on central nervous system functions in small doses, not associated with hypoglycemic effects to influence the aging process and concomitant age-related diseases. However, there is insufficient information about the effect of metformin on the behavioral characteristics and cognitive functions of a healthy body.

**Aim.** Investigation of the effect of metformin in small doses on behavioral characteristics and some biochemical parameters of blood serum (glucose, cholesterol, and low-density lipoprotein (LDL) levels) in rats.

**Materials and methods.** The study was performed on 72 male rats weighing 200–250 g of the *Wistar* line. Behavioral testing was performed after 30 days of metformin administration at doses of 35 and 70 mg/kg. The «T-maze test» installation was used to study the effects on learning and memory processes, and the «Water maze test» was used to study spatial memory. The «Elevated plus-maze test» and «Extrapolation escape task» settings were used to assess the effect of metformin on anxiety in rats. «The Rotarod» complex was used to assess the effect on the physical activity of rats. The biochemical parameters of rat blood serum were measured using an automatic DIRUI CS-300B biochemical analyzer.

**Results and discussion.** It was found that 30-day administration of metformin in both doses (35 and 70 mg/kg) improved learning and memory processes in «T-maze test» test ( $p < 0.05$ ). In addition, administration of metformin in small doses (35 and 70 mg/kg) It contributed to the development of the anxiolytic effect in «Elevated plus-maze» test and «Extrapolation escape task» tests ( $p < 0.05$ ). It was shown that the administration of metformin (70 mg/kg) improved muscle endurance in «Rotarod» test ( $p < 0.05$ ) against the background of unchanged glucose levels.

**Conclusion.** The results of the conducted studies determine the direction of further research on the possibility of using metformin in small doses that do not have a hypoglycemic effect for the correction of anxiety and cognitive disorders in pathological conditions of the CNS, including in the process of physiological aging.

**Keywords:** cognitive functions, anxiety, muscular endurance, metformin, low doses, rats

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Ajgul Z. Hafizova – conducting experiments, statistical processing, writing the text of the article. Dmitry O. Nikitin – conducting experiments, statistical processing. Rouslan I. Moustafine, Raziya G. Sadykova – editing the text of an article. Viktoriya B. Gavrilova – conducting a biochemical analysis. Anastasiya V. Nikitina – participation in conducting

experiments. Irina I. Semina – experiment design, writing and editing the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

**Acknowledgment.** The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00333).

**For citation:** Hafizova A. Z., Nikitin D. O., Sadykova R. G., Gavrilova V. B., Nikitina A. V., Moustafine R. I., Semina I. I. Study of the effect of metformin in small doses on the behavioral characteristics and biochemical parameters of rats. *Drug development & registration*. 2026;15(2):137–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2186>

## ВВЕДЕНИЕ

Перспективным средством для коррекции поведенческих и когнитивных дисфункций может являться метформин – пероральное противодиабетическое средство с известным профилем безопасности [1–8]. Дозы метформина, применяемые при сахарном диабете 2-го типа, являются относительно высокими (0,5–2 г), что обусловлено его фармакокинетическими параметрами [1, 3, 6, 7, 9]. В настоящее время появляется все больше сведений о влиянии метформина на функции центральной нервной системы (ЦНС) в малых дозах, не оказывающих гипогликемического действия [1–6, 8, 10]. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа метформин улучшает когнитивные функции, проявляет противовоспалительные [1, 3, 6, 7, 11] и антиоксидантные свойства [1, 3, 7, 9, 11], а также снижает выраженность тревожного поведения [12, 13]. Основные механизмы нейротропной активности метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа связывают с его сахароснижающим эффектом путем активации 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) [1–3, 6–8, 9, 11], в результате чего улучшается метаболизм глюкозы в ЦНС. Эти данные подтверждены и на крысах с моделью сахарного диабета 2-го типа [3, 14, 15]. В настоящее время появляется все больше данных о действии метформина в малых дозах на функции ЦНС [2, 3, 9, 16], о его способности влиять на патогенез старения и возраст-ассоциированных заболеваний. При этом данные эффекты не связаны с его основным гипогликемическим действием [1, 2, 12, 17]. Однако сведений о влиянии метформина на поведение и когнитивные функции здорового организма недостаточно. В свете новых данных о фармакологической активности метформина потенциально полезным эффектом может быть гиполипидемическое действие [10, 20, 21], что может способствовать снижению риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в процессе физиологического старения и усилению плейотропности метформина.

**Цель работы** – исследование влияния метформина в малых дозах на поведенческие характери-

сти и биохимические показатели сыворотки крови (уровень глюкозы, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) половозрелых крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 72 крысах-самцах линии *Wistar* массой 200–250 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животные содержались в стандартных условиях, при естественном световом режиме на полнорационной сбалансированной диете с соблюдением принципов гуманности международных требований, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, используемых при экспериментальных исследованиях. Выполненные исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России [протокол заседания № 2 от 20.06.2023].

**Объект исследования:** метформин (ПАО «Озон Фарм», Россия), применяемый путем внутривенного (в/ж) введения крысам в дозах, составляющих 35 и 70 мг/кг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Методы поведенческого тестирования, позволяющие анализировать влияние лекарственного средства на поведение, процессы обучения и памяти, когнитивные функции и мышечную выносливость:

1. Тест «Т-образный лабиринт» (ООО «НПК Открытая наука», Россия) применялся для изучения процессов памяти [2]. Регистрируемые параметры: латентный период выбора правильного рукава (с) (т. е. рукав с пищевым подкреплением) [18, 19].
2. Тест «Водный лабиринт Морриса» (ООО «НПК Открытая наука», Россия) применялся для изучения пространственной памяти крыс [19]. Регистрируемые показатели: длительность поиска платформы (с). Предполагается, что уменьшение данного показателя может свидетельствовать об улучшении процессов пространственной памяти.



Рисунок 1. Дизайн эксперимента

Figure 1. Design of the experiment

- Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ООО «НПК Открытая наука», Россия) применялся для исследования тревожного поведения: считается, что увеличение времени нахождения в открытых, ярко освещенных рукавах (ОР) ассоциировано со снижением уровня тревожности [19].
- Тест «Экстраполяционное избавление» (ООО «НПК Открытая наука», Россия) использовался для изучения состояния тревожности в острой стрессовой ситуации [20]. За 2 мин теста учитывали длительность аверсивных реакций в форме карабка-
- ний и прыжков внутри цилиндра, что отражает общий уровень стресса, т. е. чем больше прыжков, тем больше уровень стресса.
- Комплекс «Ротарод» (ООО «Нейроботикс», Россия) применялся для изучения мышечной выносливости животных и представляет собой барабан (стержень, диаметром 70 мм), вращающийся (10 об/мин) на неподвижном лафете. В основу методики положена способность крыс избегать падения. Тестируемое животное помещали на вращающийся стержень и регистрировали время удержания на нем (с) в течение 2 мин [21].

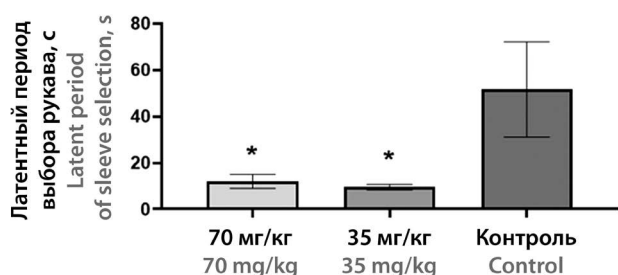
После завершения поведенческого тестирования животные подверглись процедуре декапитации на гильотине (ООО «НПК Открытая наука», Россия), в ходе которой был осуществлен забор цельной крови из магистральных сосудов шеи крыс. Полученную цельную кровь крыс центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин при 4 °С. Сыворотку переносили в сухие чистые пробирки и хранили до проведения анализа при –20 °С не более 5 дней. Измерение необходимых параметров для исследования проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUI CS-300В после обязательного проведения калибровки и контроля качества исследуемых параметров с заводскими контрольными сыворотками. Проанализированы следующие показатели:

- 1) глюкоза, ммоль/л (измерение содержания глюкозы методом с применением глюкооксидазы);
- 2) холестерин, ммоль/л (ферментативный метод получения общего холестерина);
- 3) ЛПНП, ммоль/л (определение холестерина липопротеинов низкой плотности прямым методом).

Регистрацию и анализ поведенческих изменений проводили с использованием компьютерной программы EthoVision<sup>XT</sup> (Noldus Information Technology, Нидерланды) с автоматическим способом анализа треков. Для статистической обработки был использован t-критерий Стьюдента в программе GraphPad Prism 8.0.1. Результаты поведенческих тестов представлены графически в виде  $M \pm SEM$ , где  $M$  – среднее значение,  $SEM$  – стандартная ошибка среднего,  $p$  – уровень значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что введение метформина в обеих дозах (35 и 70 мг/кг) половозрелым крысам-самцам сокращало латентный период выбора рукава в 5,4 ( $p = 0,023$ ) и 4,3 раза ( $p = 0,046$ ) соответственно по сравнению с группой контроля (рисунок 2) в тесте



**Рисунок 2.** Влияние метформина на процессы обучения и памяти крыс в тесте «Т-образный лабиринт».

\* ( $p < 0,05$ ) – статистически значимые различия по отношению к показателю контрольной группы

**Figure 2.** Effect of metformin on learning and memory processes of rats in «T-maze» test.

\* ( $p < 0,05$ ) – statistically significant differences with respect to the index of the control group

«Т-образный лабиринт». Полученные данные свидетельствуют об улучшении процессов обучения и памяти животных.

В отличие от обнаруженного эффекта в тесте «Т-образный лабиринт» в другом тесте, «Водный лабиринт Морриса», введение метформина в обеих дозах половозрелым крысам-самцам статистически значимого результата не показало (таблица 1). Отсутствие эффекта может быть обусловлено тем, что тестирование проводится в водной среде, что является фактором стрессогенности для животных. Кроме того, следует учитывать, что в данном исследовании мы анализировали один показатель, таким образом в дальнейшем необходимо исследовать более широкий спектр показателей, например длительность плавания в зоне платформы.

**Таблица 1.** Влияние метформина на пространственную память крыс в тесте «Водный лабиринт Морриса»

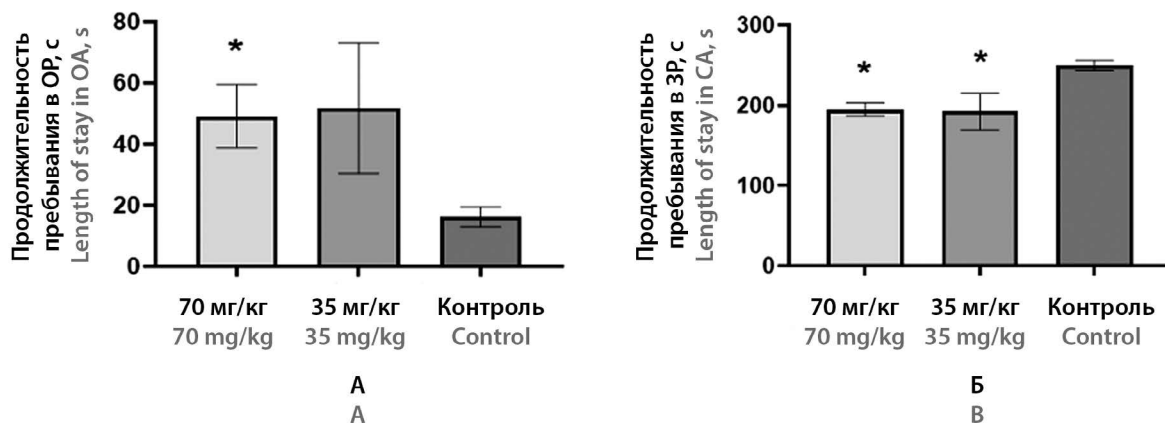
**Table 1.** Effect of metformin on spatial memory of rats in «Water Maze» test

Исследуемые группы Study groups	Длительность поиска платформы, с Platform search duration, s
Метформин 70 мг/кг Metformin 70 mg/kg	38,38 ± 12,18
Метформин 35 мг/кг Metformin 35 mg/kg	35,25 ± 12,62
Контроль Control	15,55 ± 5,73

Введение метформина в дозе 70 мг/кг половозрелым крысам-самцам способствовало развитию анксиолитического эффекта в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», то есть увеличению времени пребывания в открытых рукавах (ОР) установки в 3,0 раза ( $p = 0,01$ ) по сравнению с группой контроля (рисунок 3, А). Наличие анксиолитического эффекта подтверждается и тем, что происходило снижение времени нахождения в закрытых рукавах (ЗР) в 1,3 ( $p = 0,03$ ) и 1,28 ( $p = 0,0001$ ) раза соответственно по сравнению с группой контроля (рисунок 3, Б).

Введение метформина в обеих дозах уменьшало продолжительность периода прыжков в 3,9 ( $p = 0,036$ ) и в 2,8 ( $p = 0,038$ ) раза соответственно в тесте «Экстраполяционное избавление» в условиях острой стрессовой ситуации (рисунок 4). Исходя из этого, мы наблюдаем развитие анксиолитического эффекта метформина в обеих дозах.

Установлено, что 30-дневное введение метформина в малой дозе (70 мг/кг) половозрелым крысам-самцам способствовало увеличению времени удержания на вращающемся стержне в 4,0 раза ( $p = 0,007$ ) по сравнению с группой контроля в тесте «Ротарод» (рисунок 5). Полученные данные свидетельствуют о повышении мышечной выносливости крыс.



**Рисунок 3.** Влияние метформина на состояние тревожности крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ОР – открытые рукава, ЗР – закрытые рукава).

\* ( $p < 0,05$ ) – статистически значимые различия по отношению к показателю контрольной группы

**Figure 3.** Effect of metformin on the state of anxiety of rats in the «Elevated plus-maze maze» test (OA – open arms, CA – closed arms).

\* ( $p < 0,05$ ) – statistically significant differences with respect to the index of the control group

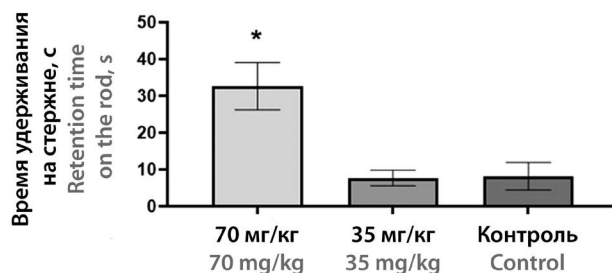


**Рисунок 4.** Влияние метформина на поведение крыс в тесте «Экстраполяционное избавление».

\* ( $p < 0,05$ ) – статистически значимые различия по отношению к показателю контрольной группы

**Figure 4.** Effect of metformin on the behavior of rats in «Extrapolation escape task».

\* ( $p < 0,05$ ) – statistically significant differences in relation to the index of the control group



**Рисунок 5.** Влияние метформина на мышечную выносливость крыс в тесте «Ротарод».

\* ( $p < 0,05$ ) – статистически значимые различия по отношению к показателю контрольной группы

**Figure 5.** The effect of metformin on the muscular endurance of rats in Rotarod test.

\* ( $p < 0,05$ ) – statistically significant differences in relation to the index of the control group

Как показано в таблице 2, применение метформина в малых дозах не вызывало изменения уровня глюкозы в сыворотке крови половозрелых крыс. Кроме того, статистически значимых отличий уровней холестерина и ЛПНП в сыворотке крови половозрелых крыс не обнаружено.

Результаты проведенного экспериментального исследования демонстрируют, что метформин в малых дозах, не вызывающих гипогликемического эффекта, способен оказывать положительное влияние на процессы обучения и памяти здорового организма. Кроме того, мы наблюдали развитие анксиолитического эффекта, что может быть следствием влияния на экспрессию и мембранный транспорт ГАМКА-ре-

цепторов в гиппокампе [1], в том числе и за счет активации 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК); аналогичные результаты были получены в ранее проведенном исследовании при применении метформина в более высокой дозе (100 мг/кг) [3, 12, 17]. При этом авторы исследований позиционируют метформин как перспективный и более безопасный анксиолитик [1, 3, 12, 17]. В настоящее время для лечения тревожных расстройств применяют производные бензодиазепинов, однако следует учитывать, что данная группа имеет ряд серьезных побочных эффектов, что ограничивает их применение. Таким образом, выявленный анксиолитический эффект метформина может иметь перспективу применения его

**Таблица 2.** Влияние метформина на биохимические показатели сыворотки крови крыс

**Table 2.** The effect of metformin on the biochemical parameters of rat blood

Исследуемые группы Study groups	Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L
Метформин 70 мг/кг Metformin 70 mg/kg	6,85 ± 0,26	2,1 ± 0,16	0,39 ± 0,05
Метформин 35 мг/кг Metformin 35 mg/kg	7,98 ± 0,35	2,28 ± 0,07	0,44 ± 0,02
Контроль Control	7,25 ± 0,27	2,32 ± 0,15	0,5 ± 0,03

как более безопасного анксиолитика. Введение метформина продемонстрировало улучшение мышечной выносливости крыс-самцов (70 мг/кг) в тесте «Ротарод», что свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования по изучению влияния метформина на мышечную функцию и локомоторную активность крыс. Известно, что одной из причин преждевременной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом [1, 3, 22]. При этом нужно отметить, что усиливающим фактором является наличие дислипидемии. Повышение уровня ЛПНП и изменение его структуры может увеличивать риск развития атеросклероза. В проведенном исследовании мы не отметили влияния метформина в исследованных дозах на уровень холестерина и ЛПНП. Это говорит о возможной взаимосвязи между способностью снижать уровень глюкозы при сахарном диабете 2-го типа и снижением ЛПНП.

Проведенное исследование на здоровых животных подтверждает тезисы о возможном наличии у метформина в малых дозах анксиолитического действия и влиянии на процессы обучения и памяти в малых дозах, не оказывающих гипогликемического действия. В дальнейшем метформин может послужить средством для профилактики (замедления) процессов физиологического старения и возрастассоциированных заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты определяют направленность дальнейших исследований, а именно изучение возможности применения метформина в малых дозах, не вызывающих гипогликемического эффекта, для коррекции тревожных и когнитивных нарушений при патологических состояниях ЦНС, в том числе в процессе физиологического старения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хафизова А.З., Семина И.И., Никитин Д.О., Мустафин Р.И. Перспективы применения противодиабетического средства метформина как способ замедле-

- ния биологического старения и возраст-ассоциированных заболеваний. *Казанский медицинский журнал*. 2025;106(1):105–116. DOI: 10.17816/KMJ382686105.
2. Хафизова А.З., Семина И.И. Изучение возможности применения метформина при интраназальном введении для коррекции поведенческих и когнитивных дисфункций половозрелых крыс. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2025;(1):35–42. DOI: 10.37489/2587-7836-2025-1-35-42.
3. Markowicz-Piasecka M., Sikora J., Szydłowska A., Skupień A., Mikiciuk-Olasik E., Huttunen K.M. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceutical Research*. 2017;34(12):2614–2627. DOI: 10.1007/s11095-017-2199-y.
4. Li Z., Zhang Z., Ren Y., Wang Y., Fang J., Yue H., Ma S., Guan F. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22(2):165–187. DOI: 10.1007/s10522-021-09910-5.
5. Moskalev A., Guvatova Z., De Almeida Lopes I., Beckett C.W., Kennedy B.K., De Magalhaes J.P., Makarov A.A. Targeting aging mechanisms: pharmacological perspectives. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022;33(4):266–280. DOI: 10.1016/j.tem.2022.01.007.
6. LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*. 2021;42(1):77–96. DOI: 10.1210/endrev/bnaa023.
7. Triggie C.R., Mohammed I., Bshesh K., Marei I., Ye K., Ding H., MacDonald R., Hollenberg M.D., Hill M.A. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022;133:155223. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155223.
8. Li N., Zhou T., Fei E. Actions of Metformin in the Brain: A New Perspective of Metformin Treatments in Related Neurological Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8281. DOI: 10.3390/ijms23158281.
9. Mohammed I., Hollenberg M.D., Ding H., Triggie C.R. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:718942. DOI: 10.3389/fendo.2021.718942.
10. Guo J., Huang X., Dou L., Yan M., Shen T., Tang W., Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):391. DOI: 10.1038/s41392-022-01251-0.

11. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19(8):460–476. DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4.
12. Fan J., Li D., Chen H.-S., Huang J.-G., Xu J.-F., Zhu W.-W., Chen J.-G., Wang F. Metformin produces anxiolytic-like effects in rats by facilitating GABA<sub>A</sub> receptor trafficking to membrane. *British Journal of Pharmacology*. 2019;176(2):297–316. DOI: 10.1111/bph.14519.
13. Kang M., Liu H., Hui J., Gou Y., Zhou R., Liu Y., Liu C., Shi P., Wang B., Wen Y., Cheng B., Jia Y., Li C., Zhang F. Metformin use on the risks of depression and anxiety in people with type 2 diabetes. *Communications Medicine*. 2025;5(1):302. DOI: 10.1038/s43856-025-01006-2.
14. Morsli S., Bellantuono I. The use of geroprotectors to prevent multimorbidity: Opportunities and challenges. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2021;193:111391. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111391.
15. Aghaalikhani N., Goodarzi M. T., Latifi Z., Farimani A. R., Fattahi A. Effects of Different Doses of Metformin on Serum Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetic Rats. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*. 2017;5(1):22–28. DOI: 10.15171/ajmb.2017.04.
16. Tahmi M., Benitez R., Luchsinger J. A. Metformin as a Potential Prevention Strategy for Alzheimer's Disease and Alzheimer's Disease Related Dementias. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2024;101(s1):S345–S356. DOI: 10.3233/JAD-240495.
17. Allard J. S., Perez E. J., Fukui K., Carpenter P., Ingram D. K., de Cabo R. Prolonged metformin treatment leads to reduced transcription of Nrf2 and neurotrophic factors without cognitive impairment in older C57BL/6J mice. *Behavioral Brain Research*. 2016;301:1–9. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.12.01.
18. Wu C. Y. C., Lerner F. M., Couto e Silva A., Possoit H. E., Hsieh T.-H., Neumann J. T., Minagar A., Lin H. W., Lee R. H. C. Utilizing the Modified T-Maze to Assess Functional Memory Outcomes After Cardiac Arrest. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;(131):56694. DOI: 10.3791/56694.
19. Семина И. И., Байчурина А. З., Никитин Д. О., Никитина А. В., Мустафин Р. И., Хуторянский В. В. Поведенческая фармакология как основной подход в изучении эффективности потенциальных психотропных средств: анализ современных методов (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):161–181. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-161-181.
20. Титович И. И., Радько С. В., Лисицкий Д. С., Оковитый С. В., Болотова В. Ц., Бельская А. В., Михайлова М. В., Сысоев Ю. И. Изучение влияния производного аминокетанола на когнитивные функции лабораторных животных. *Биомедицина*. 2017;3:102–110.
21. Шустов Е. Б., Оковитый С. В., Болотова В. Ц., Ким А. Е. Батарея тестов для изучения адаптогенного действия биологически активных веществ в доклинических исследованиях. *Формулы Фармации*. 2021;3(2):10–25. DOI: 10.17816/phf65230.
22. Forouzandeh F., Salazar G., Patrushev N., Xiong S., Hilenski L., Fei B., Alexander R. W. Metformin Beyond Diabetes: Pleiotropic Benefits of Metformin in Attenuation of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(6):e001202. DOI: 10.1161/JAHA.114.001202.

## REFERENCES

1. Hafizova A. Z., Semina I. I., Nikitin D. O., Mustafin R. I. 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. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ382686.
2. Hafizova A. Z., Semina I. I., Study of the possibility of using metformin by intranasal administration for the correction of behavioral and cognitive dysfunctions of rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2025;(1):35–42. (In Russ.) DOI: 10.37489/2587-7836-2025-1-35-42.
3. Markowicz-Piasecka M., Sikora J., Szydłowska A., Skupień A., Mikiciuk-Olasik E., Huttunen K. M. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceutical Research*. 2017;34(12):2614–2627. DOI: 10.1007/s11095-017-2199-y.
4. Li Z., Zhang Z., Ren Y., Wang Y., Fang J., Yue H., Ma S., Guan F. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22(2):165–187. DOI: 10.1007/s10522-021-09910-5.
5. Moskalev A., Guvatova Z., De Almeida Lopes I., Beckett C. W., Kennedy B. K., De Magalhaes J. P., Makarov A. A. Targeting aging mechanisms: pharmacological perspectives. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022;33(4):266–280. DOI: 10.1016/j.tem.2022.01.007.
6. LaMoia T. E., Shulman G. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*. 2021;42(1):77–96. DOI: 10.1210/endrev/bnaa023.
7. Triggler C. R., Mohammed I., Bshesh K., Marei I., Ye K., Ding H., MacDonald R., Hollenberg M. D., Hill M. A. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022;133:155223. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155223.
8. Li N., Zhou T., Fei E. Actions of Metformin in the Brain: A New Perspective of Metformin Treatments in Related Neurological Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8281. DOI: 10.3390/ijms23158281.
9. Mohammed I., Hollenberg M. D., Ding H., Triggler C. R. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:718942. DOI: 10.3389/fendo.2021.718942.
10. Guo J., Huang X., Dou L., Yan M., Shen T., Tang W., Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):391. DOI: 10.1038/s41392-022-01251-0.
11. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19(8):460–476. DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4.
12. Fan J., Li D., Chen H.-S., Huang J.-G., Xu J.-F., Zhu W.-W., Chen J.-G., Wang F. Metformin produces anxiolytic-like effects in rats by facilitating GABA<sub>A</sub> receptor trafficking to membrane. *British Journal of Pharmacology*. 2019;176(2):297–316. DOI: 10.1111/bph.14519.
13. Kang M., Liu H., Hui J., Gou Y., Zhou R., Liu Y., Liu C., Shi P., Wang B., Wen Y., Cheng B., Jia Y., Li C., Zhang F. Metformin use on the risks of depression and anxiety in

- people with type 2 diabetes. *Communications Medicine*. 2025;5(1):302. DOI: 10.1038/s43856-025-01006-2.
14. Morsli S., Bellantuono I. The use of geroprotectors to prevent multimorbidity: Opportunities and challenges. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2021;193:111391. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111391.
  15. Aghaalikhani N., Goodarzi M.T., Latifi Z., Farimani A.R., Fattahi A. Effects of Different Doses of Metformin on Serum Fatty Acid Composition in Type 2 Diabetic Rats. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*. 2017;5(1):22–28. DOI: 10.15171/ajmb.2017.04.
  16. Tahmi M., Benitez R., Luchsinger J. A. Metformin as a Potential Prevention Strategy for Alzheimer's Disease and Alzheimer's Disease Related Dementias. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2024;101(s1):S345–S356. DOI: 10.3233/JAD-240495.
  17. Allard J. S., Perez E. J., Fukui K., Carpenter P., Ingram D. K., de Cabo R. Prolonged metformin treatment leads to reduced transcription of Nrf2 and neurotrophic factors without cognitive impairment in older C57BL/6J mice. *Behavioral Brain Research*. 2016;301:1–9. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.12.01.
  18. Wu C. Y. C., Lerner F. M., Couto e Silva A., Possoit H. E., Hsieh T.-H., Neumann J. T., Minagar A., Lin H. W., Lee R. H. C. Utilizing the Modified T-Maze to Assess Functional Memory Outcomes After Cardiac Arrest. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;(131):56694. DOI: 10.3791/56694.
  19. Semina I. I., Baichurina A. Z., Nikitin D. O., Nikitina A. V., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. Behavioral Pharmacology as the Main Approach to Study the Efficiency of Potential Psychotropic Drugs: Analysis of Modern Methods (Review). *Drug development & registration*. 2023;12(1):161–181. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-161-181.
  20. Titovich I. A., Radko S. V., Lisitskiy D. S., Okovityi S. V., Bolotova V. Ts., Belskaya A. V., Mikhailova M. V., Sysoev Yu. I. The study of the effect of the aminoethanol derivative on cognitive functions of laboratory animals. *Journal of Biomedicine*. 2017;3:102–110. (In Russ.).
  21. Shustov E. B., Okovityi S. V., Bolotova V. T., Kim T. E. Battery of tests for studying the adaptogenic effects of biologically active substances in preclinical trials. *Pharmacy Formulas*. 2021;3(2):10–25. (In Russ.). DOI:10.17816/phf65230.
  22. Forouzandeh F., Salazar G., Patrushev N., Xiong S., Hilenski L., Fei B., Alexander R. W. Metformin Beyond Diabetes: Pleiotropic Benefits of Metformin in Attenuation of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(6):e001202. DOI: 10.1161/JAHA.114.001202.