

# Молекулярные и эпигенетические механизмы метаболических эффектов средств, применяемых в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и его осложнений

**А.В. Гарницкая**

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

**Резюме.** Растущее распространение состояний, связанных с нарушением обменных процессов (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания), требует использования фармакологических средств, способствующих коррекции этих нарушений, что является задачей актуального направления в медицине — метаболической терапии. Сегодня достигнут новый уровень в понимании молекулярных механизмов действия противодиабетических средств. В частности, доказано, что многие эффекты таких широко применяемых при сахарном диабете фармакологических препаратов, как метформин, альфа-липовая кислота, мелидоний (триметазидин), осуществляются на уровне регуляции экспрессии ряда генов, играющих роль в ключевых процессах метаболизма, оптимизации нарушенных обменных процессов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, метаболическая терапия, регуляция активности генов, метформин, альфа-липовая кислота, мелидоний.

Заболевание сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в настоящее время проявляет тенденцию к неуклонному росту распространенности сре-

\* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© А.В. Гарницкая

ди населения, представляя собой значительную медико-социальную проблему для всех стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO) и Международной диабетической ассоциации (IDF), число больных диабетом возросло со 108 миллионов в 1980 году до

422 миллионов в 2014 году, при этом глобальная распространенность диабета среди взрослых старше 18 лет выросла с 4,7% до 8,5%. Если в 2017 г. долю людей, страдающих диабетом, оценивали в 8,8%, то к 2045 г. прогнозируется увеличение этого показателя до 9,9% [26, 29].

СД2 известен как хроническое заболевание, опасность которого заключается в развитии осложнений, среди которых особое значение имеют заболевания сердечно-сосудистой, выделительной, нервной, опорно-двигательной систем. Ведущими патофизиологическими механизмами СД2 считают снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, в результате чего нарушается гомеостаз глюкозы в виде хронической гипергликемии. Кроме нарушений углеводного обмена, СД2 характеризуется широким спектром гормонально-метаболических нарушений, важнейшими проявлениями которых являются дислипидемия, усиление свободнорадикальных процессов (оксидативный стресс), гликирование белков (гемоглобина, рецепторных и ферментных белков), нарушение секреции и действия многих гормонов и гормоноподобных биологически активных веществ, снижение уровня оксида азота — эндогенного вазодилататора и нейротрансмиттера.

В основе этих нарушений лежат прежде всего связанные с инсулинорезистентностью патологические сдвиги в утилизации клетками основных энергетических субстратов — углеводов и липидов, поэтому коррекция углеводного и липидного обмена является краеугольным камнем в лечении СД2. Необходимо учитывать данные последних молекулярно-генетических исследований о том, что развитие патологического метаболического фенотипа при СД2 связано с устойчивыми изменениями на уровне экспрессии ключевых генов, участвующих в процессах углеводного и липидного обмена [43]. Эти изменения, называемые эпигенетическими модификациями, не затрагивая первичной структуры ДНК, могут вызывать изменения структуры хроматина и экспрессии определенных генов. Такие устойчивые модификации, в частности, обуславливают так называемый феномен «метаболической памяти», когда кардиоваскулярные и неврологические нарушения, связанные с влиянием хронической гипергликемии, продолжают прогрессировать

даже после нормализации гликемии [38]. Молекулярные механизмы эпигенетических модификаций активности генов включают метилирование/деметиляцию определенных участков ДНК (промоторов или блокаторов генов), влияние на структуру хроматина (ацетилирование) и на некодирующие микроРНК. Эти изменения регулируют активность генов на уровне транскрипции или посттранскрипционно и могут передаваться следующим поколениям [13, 23]. Показано, что ошибки метилирования генов накапливаются в организме в процессе старения, что, возможно, приводит к увеличению частоты проявления СД2 и метаболического синдрома у лиц старшего возраста [23, 25].

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ нарушений клеточных обменных процессов при различных видах патологии. Данные о том, что окислительный стресс и связанное с ним окисление жирных кислот приводят к повреждению клеточных мембран и гибели клеток, явились обоснованием метаболической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В основе этого подхода лежит цитопротекция, позволяющая нормализовать энергетический метаболизм клетки и улучшить сократительную функцию миокарда [4, 5, 24, 25].

На сегодняшний день наиболее разработанными являются способы метаболической терапии в отношении миокардиопротекции, вазопротекции и лечения сахарного диабета с использованием фармакологических средств, помогающих направить метаболические процессы на повышение эффективности энергетического обмена, экономное расходование энергосубстратов, прекондиционирование к гипоксии и ишемии, снижение образования свободных радикалов. Необходимым условием обеспечения эффективной патогенетической коррекции этих нарушений является выяснение молекулярных механизмов метаболических изменений в условиях патологии и подбор соответствующих фармакологических средств для целенаправленного воздействия. Клиническими преимуществами метаболических средств являются отсутствие нежелательного гемодинамического влияния, хорошая переносимость во всех возрастных

группах, целенаправленное влияние на метаболические механизмы развития ишемии [22, 25].

Учитывая, что связь метаболических нарушений при СД2 с эпигенетическими модификациями получает все больше доказательств, в настоящее время внимание исследователей привлекают эффекты широко используемых лекарственных препаратов, в том числе противодиабетических, на эпигенетические процессы [12, 28, 43]. В этом обзоре рассматривается влияние таких распространенных средств метаболической терапии, как мелидоний, альфалиповая кислота, метформин, на метаболические процессы и возможный вклад в эти эффекты воздействия на экспрессию генов.

### Мелидоний

СД2 характеризуется хронической гипергликемией и дислипидемией, т.е. повышением концентрации глюкозы и атерогенными изменениями липидного спектра сыворотки крови. Эти факторы способствуют повышению продукции высокотоксичных свободных радикалов и липидных перекисей, оказывающих прямое разрушительное воздействие прежде всего на эндотелий мелких и крупных сосудов. Дисфункция эндотелия и развитие микро- и макроваскулярных нарушений ведут к нарушению снабжения клеток периферических тканей кислородом и энергетическими субстратами, результатом чего становится формирование целого ряда осложнений, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, периферической нейропатии, нефропатии, синдрома диабетической стопы.

Исходя из патофизиологии нейрососудистых осложнений СД, целью патогенетической терапии следует считать разрыв «порочного круга» взаимодействия метаболических и сосудистых механизмов прогрессирования заболевания. Одной из важнейших задач терапии пациентов с СД является коррекция энергодефицита, которая способствует оптимизации метаболических процессов, повышению антиоксидантной активности, улучшению микроциркуляции. Как известно, процессы окисления жирных кислот и глюкозы находятся в реципрокной взаимосвязи: при подавлении окисления жирных кислот увеличивается потребление глюкозы, усиливаются процессы анаэробного окисления глюкозы. Следовательно, уменьшение окисления жирных кислот поз-

воляет клеткам экономить кислород и утилизировать больше глюкозы, что особенно важно при СД [2].

Считают, что оптимальная стратегия коррекции метаболизма в условиях ишемии должна заключаться в ограничении скорости окисления свободных жирных кислот для более экономного использования кислорода, ограничении накопления недоокисленных жирных кислот в митохондриях, что позволяет восстановить внутриклеточный транспорт и использование АТФ и активизировать процессы поглощения и окисления глюкозы. Ограничение транспорта жирных кислот в митохондрии и, следовательно, их окисления способствует адаптации (прекондиционированию) клеток к кислородной недостаточности [2, 3].

В современной клинической практике получили распространение соединения, называемые миокардиальными цитопротекторами, которые оптимизируют утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах. К этой группе относятся парциальные ингибиторы  $\beta$ -окисления жирных кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors — p-FOX), эффективность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями. Представители этой группы препаратов тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий (первое поколение — триметазидин) либо ограничивают транспорт жирных кислот через мембраны (второе поколение — милдронат). Эффект от их применения наблюдается не сразу, а спустя некоторое время, необходимое для перестройки и стабилизации метаболизма [5, 6, 19].

Первым препаратом данной группы лекарственных средств стал **триметазидин** (предуктал, тридуктан) (1-[(2,3,4-триметоксифенил)метил]пиперазин) — производное имидазола, который оказывает цитопротекторное действие на миокард и признан Европейской ассоциацией кардиологов одним из наиболее эффективных кардиопротекторов [27]. Триметазидин блокирует 3-кетоацил-КоА-тиолазу — один из ключевых ферментов окисления жирных кислот, тормозя окисление в митохондриях всех жирных кислот — как длинно-, так и короткоцепочечных, однако при этом не изменяется накопление в митохондриях активированных жирных кислот. Таким путем триметазидин предотвращает развитие внутриклеточного ацидоза

и перегрузки кальцием, восстанавливает работу ионных насосов, обеспечивает поддержание продукции АТФ и сохранение сократительной функции миоцитов [6, 19].

Еще одним популярным корректором метаболизма является парциальный ингибитор окисления жирных кислот второго поколения — **мельдоний (милдронат)** (3-(2,2,2-триметилгидразиний)). Молекулярный механизм действия мельдония как структурного аналога карнитина заключается в конкурентном ингибировании фермента  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, что влечет за собой снижение конверсии  $\gamma$ -бутиробетаина в **карнитин**. Последний служит переносчиком через мембрану митохондрий средне- и длинноцепочечных жирных кислот — основных субстратов в процессе бета-окисления. Препараты на основе мельдония, в отличие от триметазидина, не влияют на транспорт короткоцепочечных жирных кислот. Снижение под влиянием мельдония накопления в митохондриях недоокисленных жирных кислот препятствует липотоксическому действию последних, которое является одним из факторов, усугубляющих инсулинорезистентность [6, 24].

Вследствие уменьшения концентрации карнитина в клетках увеличивается содержание  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ), который, в свою очередь, способен индуцировать образование NO — одного из наиболее эффективных агентов, нейтрализующих свободные радикалы, и обуславливает снижение периферического сопротивления сосудов за счет вазодилатации [2, 3]. Представляет интерес препарат Капикор, сочетающий мельдоний и ГББ, что способствует более быстрому наступлению NO-зависимых эффектов и обуславливает церебропротективное действие, необходимое при диабетических энцефалопатиях и для предотвращения критических кардиоваскулярных событий у больных СД2 [5].

Исследования эффектов мельдония показали, что он оказывает благотворное действие на состояние углеводного обмена (стимулирует потребление глюкозы тканями и повышает их чувствительность к инсулину) посредством различных механизмов, в число которых входят усиление экспрессии генов транспортера глюкозы GLUT4, инсулинового рецептора, а также генов, вовлеченных в процесс гликолиза. Показано, что мельдоний восстанавливает чувствитель-

ность ядерных рецепторов PPAR- $\alpha$ , увеличивает экспрессию PPAR- $\alpha$  в ядре, а также увеличивает экспрессию генов, участвующих в метаболизме жирных кислот: карнитин-пальмитоил-трансферазы-1, ацил-коэнзим-А-оксидазы-1, коэнзим-А-синтетазы длинноцепочечных жирных кислот, мембранного белка пероксисом, липопротеиновой липазы. Установлено, что мельдоний повышает активность и увеличивает биосинтез двух наиболее важных ферментов аэробного гликолиза — гексокиназы и пируватдегидрогеназы, которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Допускают, что эффекты триметазидина, мельдония и его предшественника ГББ могут быть связаны с их участием в качестве доноров метила в реакциях метилирования, обеспечивающих посттрансляционные модификации ДНК и изменения экспрессии различных генов. Эта гипотеза позволяет объяснить некоторые эффекты мельдония и ГББ наличием механизмов воздействия на уровне модификации активности генов [3, 24].

#### **Альфа-липоевая кислота**

Нарушение утилизации основных энергосубстратов при СД2 сопровождается снижением эффективности энергетического обмена и усилением свободнорадикальных процессов — общепризнанного патогенетического фактора СД2. Поэтому одним из направлений метаболической терапии является борьба с оксидативным стрессом с использованием лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. К таким препаратам относится альфа-липоевая кислота (АЛК) — мощный антиоксидант, являющийся также одним из естественных компонентов антиоксидантной защиты у растений и животных. АЛК и ее метаболит дигидролипоевая кислота (ДГЛК) связывают свободные радикалы, участвуют в регенерации витаминов С, Е, убихинона Q10 и окисленного глутатиона в клетке. АЛК уменьшает перекисное окисление липидов, снижает окислительный стресс, улучшает кровоснабжение нервов и их проводимость, проявляет антигипергликемические и противовоспалительные эффекты [1, 37, 40].

Результатами целого ряда двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований доказана безопасность препаратов АЛК и их эффективность как средств, облегчающих симптомы диабетической полинейро-

патии, улучшающих электрофизиологические показатели проводимости мелких нервных волокон, снижающих уровень маркеров сердечно-сосудистого риска [11, 18, 21, 31, 32, 41]. Дополнительными преимуществами препаратов АЛК является их способность положительно влиять на уровень гликемии, массу тела и концентрацию триглицеридов у больных СД2 с ожирением [30, 34, 40].

Современными исследованиями обнаружено, что многие из плейотропных эффектов АЛК связаны с ее влиянием на экспрессию определенных генов, т.е. включают эпигенетические механизмы. Так, показано, что в нейропротекторном действии АЛК участвуют механизмы, связанные с активацией сигнальных путей инсулинового рецептора PI3K/Akt, ингибированием экспрессии и активности NADPH-оксидазы, что ведет к подавлению генерации перекисей и снижению оксидативного стресса [15].

Получены результаты, свидетельствующие о том, что противовоспалительное действие АЛК в различных клетках опосредовано влиянием на экспрессию генов цитокинов путем изменения профиля метилирования ДНК. Так, в культивируемых клетках человеческой нейробластомы инкубация в присутствии АЛК через модуляцию ядерного фактора капа-бета (NF- $\kappa$ B) вызывала гиперметилирование промоторных участков генов воспалительных интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6, уменьшение экспрессии мРНК и секреции указанных цитокинов [14].

### Метформин

Хотя бигуанид метформин, который успешно используется в лечении больных СД2 уже более 60 лет, в настоящее время считается препаратом первого выбора для пероральной терапии, молекулярные механизмы его действия до сих пор не полностью раскрыты. Известно, что антигипергликемический эффект метформина обусловлен снижением абсорбции глюкозы в тонком кишечнике, увеличением переноса глюкозы в клетки, снижением концентрации свободных жирных кислот в плазме и ингибированием глюконеогенеза. Важную роль в этих процессах играет активация АМФ-зависимой потеинкиназы (АМРК) — фермента, являющегося ключевым регулятором энергетического статуса клетки. При наличии «энергетического стресса» (увеличения внутриклеточного отношения АМФ/АТФ) АМРК модулирует активность ключевых

ферментов энергетического обмена, ингибируя анаболические процессы (липогенез с потреблением АТФ) и стимулируя катаболические пути (окисление глюкозы и жирных кислот с запасанием энергии в виде АТФ), тем самым направляя клеточный метаболизм в сторону продукции энергии и поддержания энергетического гомеостаза [6, 8, 16, 20, 39, 42, 45].

Показано, что метформин индуцирует геномные изменения профиля метилирования ДНК через модуляции активности АМРК, вызывающие изменения активности фермента переметилирования S-аденозилгомоцистеингидролазы (SАНН). Ингибирование метформинем анаболических процессов (включая рост опухолевых клеток) достигается за счет гиперметилирования и инактивации промоторных участков генов пролиферации. Метформин действует путем активирования микроРНК let-7, что приводит к деградации длинной некодирующей РНК H19, которая обычно связывается с АМРК и инактивирует ее [28, 44].

Влияние метформина распространяется на активность многих ферментов, участвующих в эпигенетических модификациях, главным образом через активирование АМРК. Последняя может фосфорилировать многочисленные субстраты, включая транскрипционные факторы и ферменты ацетилирования гистонов, метилирования гистонов и ДНК (гистон-ацетилтрансферазы, гистондеацетилазы класса II, ДНК-метилтрансферазы, гистон-метилтрансферазы), что обычно приводит к их ингибированию. Имеются данные, что эти изменения влияют на экспрессию генов и могут способствовать противодиабетическим эффектам метформина и потенциально защищать от рака, сердечно-сосудистых заболеваний, снижения когнитивных функций и старения. Сообщается, что лечение метформинем влияет на уровни экспрессии многочисленных микроРНК, которые могут проявлять антидиабетическую и противоопухолевую активность [12, 39].

Плейотропные эффекты метформина (антиатеросклеротический, гипотензивный и противоопухолевой) включают влияние на липидный профиль плазмы, снижение окислительного стресса и увеличение фибринолитической активности плазмы [9]. Предотвращением образования активных радикалов кислорода, повреждений и мутаций ДНК соматических кле-

## Лекції

ток объясняют снижение риска канцерогенеза, ассоциированное с лечением метформином [7, 33, 35, 39].

Хотя метформин в организме не метаболизируется, последние исследования показали, что он активно переносится в гепатоциты и почечный эпителий при помощи органических катионных транспортеров OСТ1 и OСТ2 (кодируемых соответственно генами *SLC22A1* и *SLC22A2*). Другой мембранный транспортер MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1 protein) кодируется геном *SLC47A1* и обеспечивает выделение метформина из этих клеток в желчь и мочу. Генетический полиморфизм и эпигенетические модификации генов транспортеров метформина могут быть причиной значительного изменения реакции на препарат. Выяснено, что метформин уменьшает метилирование ДНК генов транспортера метформина в печени человека, в то время как высокие уровни метилирования в этих генах ассоциируются с гипергликемией и ожирением [10, 17].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что метаболические эффекты метформина проявляются через влияние на экспрессию ключевых генов, вовлеченных в обмен углеводов и липидов, причем имеют в основном антианаболическую направленность: усиливают процессы аэробного окисления, снижают синтез *de novo* глюкозы, липидов, пуриновых и пиримидиновых оснований, белковый синтез. Вместе с антиоксидантной активностью метформин противодействует развитию дисметаболических нарушений, составляющих симптомокомплекс метаболического синдрома («набор» факторов риска СД, ССЗ), а также ограничивает нежелательную пролиферацию клеток при атеросклерозе и канцерогенезе [42, 45].

### Список использованной литературы

1. Бондарь ИА, Королева ЕА. Альфа-липовая кислота — доказательства эффективности лечения диабетической нейропатии. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014;4(66):137-42. (Bondar IA, Koroleva EA. Alpha-lipoic acid — evidence of the effectiveness of diabetic neuropathy treatment. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2014;4(66):137-42).
2. Верткин АЛ, Ховасова НО, Пшеничникова ВВ, Алексеев МА, Абдулаева АУ. Мельдоний: эффективные точки применения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;2:94-7. (Vertkin AL, Khovasova NO, Pshenichnikova VV, Alekseev MA, Abdulaeva AU. Meldonium: effective points of application. *Kardiovaskulyarnay erapiya i profilaktika*. 2013;2:94-7).
3. Дзерве ВЯ. Милдронат®: лечение кардио-неврологической па-

тологии в условиях ишемии и гипоксии. Факты доказательной медицины. *Здоров'я України*. 2016;9. (Dzierwe VYa. Mildronate®: treatment of cardio-neurological pathology in conditions of ischemia and hypoxia. *Facts of Evidence-Based Medicine. Zdorov'ya Ukraini*. 2016;9).

4. Никонов ВВ, Павленко АЮ. Метаболическая терапия гипоксических состояний. *Мед. Неотл. Сост.* 2009;3-4:22-3. (Nikonov VV, Pavlenko AYU. Metabolic therapy of hypoxic conditions. *Med. Neotl. Sostoyaniy*. 2009;3-4:22-3).
5. Сьяксте НИ, Дзинтаре МЯ, Калвинш ИЯ. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора капикора — оригинального регулятора эндотелиальной функции. *Медицинські перспективи*. 2012; XVII(2):5-15. (Syakste NI, Dzintare MYa, Kalvinsh IYA. The role of induction of NO in the mechanism of action of the cytoprotector capicor — the original regulator of endothelial function. *Medychni perspektyvy*. 2012; XVII(2):5-15).
6. Трухан ДИ, Давыдов ЕЛ, Мазуров АЛ. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ — препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2017; 7:75-83. (Trukhan DI, Davydov EL, Mazurov AL. Myocardial cytoprotectortrimetazidine MB — a drug that increases the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure and coronary heart disease. *Meditsynskiy sovet*. 2017;7:75-83).
7. Algire C, Moiseeva O, Desch enes-Simard X, Amrein L, Petruccielli L, Viollet B, et al. Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage. *Cancer Prev Res*. 2012; 5(4):536-43.
8. An H, He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J Endocrinol*. 2016;228(3): R97-106.
9. Ashabi G, Khalaj L, Khodaghohi F, Goudarzvand M, Sarkaki A. Pre-treatment with metformin activates Nrf2 antioxidant pathways and inhibits inflammatory responses through induction of AMPK after transient global cerebral ischemia. *Metab Brain Dis*. 2015;30(3):747-54.
10. Barajas-Olmos F, Centeno-Cruz F, Zerrweck C, Imaz-Rosshandler I<sup>3</sup>, Martínez-Hernández A, Cordova EJ, et al. Altered DNA methylation in liver and adipose tissues derived from individuals with obesity and type 2 diabetes. *BMC Med Genet*. 2018;9(1):28.
11. Bartkoski S, Day M. Alpha-lipoic acid for treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Am Fam Physician*. 2016;93(9):786.
12. Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE, Newsholme P, Mamotte CDS. Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb 19.
13. Cacabelos R, Torrellas C. Epigenetics of aging and Alzheimer's disease: implications for pharmacogenomics and drug response. *Int J Mol Sci*. 2015;16:30483-543.
14. Dinicola S, Proietti S, Cucina A. Alpha-lipoic acid down regulates IL-1β and IL-6 by DNA hypermethylation in SK-N-BE neuroblastoma cells. *Antioxidants (Basel)*. 2017;6(4):74.
15. Dong Y, Wang H, Chen Z. Alpha-lipoic acid attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via insulin receptor and PI3K/Akt-dependent inhibition of NADPH oxidase. *Int J Endocrinol*. 2015;2015,903186.
16. Galdieri L, Gatla H, Vancurova I, Vancura A. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin induces protein acetylation in prostate and ovarian cancer cells. *J Biol Chem*. 2016;291(48):25154-66.
17. García-Calzón S, Perfilyev A, Männistö V, de Mello VD, Nilsson E, Pihlajamäki J, et al. Diabetes medication associates with DNA methylation of metformin transporter genes in the human liver. *Clin Epigenetics*. 2017;9:102.
18. Gomes M, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diab Metab Syndr*. 2014;6(1):80.
19. Grajek S, Michalak M, Frenneaux M, Anker SD. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015;131:22-9.
20. Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformin — mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Article in Polish]. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011;65:277-85.
21. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):465-71.

22. Kolwicz SC, Tian R. Metabolic therapy at the crossroad: how to optimize myocardial substrate utilization? *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19(6):201-7.
23. Li Y, Tollefsbol T. Age-related epigenetic drift and phenotypic plasticity loss: implications in prevention of age-related human diseases. *Epigenomics.* 2016;8(12):1637-51.
24. Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, Makrecka M, Cirule H, Dambrova M. Antidiabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol.* 2011; 658(2-3):277-83.
25. Lopatin Y. Metabolic therapy in heart failure. *Cardiac Failure Review.* 2015;1(2):112-7.
26. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006;3(11): e442.
27. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38): 2949-3003.
28. Muka T, Nano J, Voortman T. The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(7):553-66.
29. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cavan%20%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=28437734](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cavan%20%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28437734) et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diab Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
30. Okanović A, Prnjavorac B, Jusufović E, Sejdinović R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica).* 2015;12(2):122-7.
31. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721-31.
32. Porasuphatana S, Suddee S, Nartnampong A, Konsil J, Harnwong B, Santaweekus A. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21 (1):12-21.
33. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(12):1021-7.
34. Saisho Y. Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(3):196-205.
35. Salani B, Del Rio A, Marini C, Sambuceti G, Cordera R, Maggi D. Metformin, cancer and glucose metabolism. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(6): R461-71.
36. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. AMPK/Snf1 signaling regulates histone acetylation: Impact on gene expression and epigenetic functions. *Cell Signal.* 2016;28(8): 887-95.
37. Sayin M, Temiz P, Var A, Temiz C. The dose-dependent neuroprotective effect of alpha-lipoic acid in experimental spinal cord injury. *Neurol Neurochir Pol.* 2013;47(4):345-51.
38. Siebel AL, Fernandez AZ, El-Osta A. Glycemic memory associated epigenetic changes. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(12): 1853-9.
39. Sliwinska A, Drzewoski J. Molecular action of metformin in hepatocytes: an updated insight. *Curr Diabetes Rev.* 2015; 11(3):175-81.
40. Tibullo D, Li Volti G1, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lupo%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=28676917](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lupo%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28676917) et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res.* 2017;66(11):947-59.
41. Várkonyi T, Körei A, Putz Z, Martos T, Keresztes K, Lengyel C, et al. Advances in the management of diabetic neuropathy // *Minerva Med.* 2017;108(5):419-37.
42. Viollet B, Bruno Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(6):253-70.
43. Waki H, Yamauchi T, Kadowaki T. The epigenome and its role in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2012;12(6):673-85.
44. Zhong T, Men Y Lu L, Geng T, Zhou J, Mitsuhashi A, et al. Metformin alters DNA methylation genome-wide via the H19/SAHH axis. *Oncogene.* 2017;36(17): 2345-54.
45. Zhou K, Bellenguez C, Sutherland C, Hardie G, Palmer C, Donnelly P, Pearson E. The role of ATM in response to metformin treatment and activation of AMPK. *Nat Genet.* 2012;44:361-2.

(Надійшла до редакції 27.06.2018 р.)

## Молекулярні та епігенетичні механізми метаболічних ефектів засобів, які застосовуються в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та його ускладнень

**А.В. Гарницька**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

**Резюме.** Зростає поширення станів, пов'язаних із порушенням обмінних процесів (ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання), вимагає використання фармакологічних засобів, які сприяють корекції цих порушень, що є завданням актуального напрямку в медицині — метаболічної терапії. Сьогодні досягнуто нового рівня в розумінні молекулярних механізмів дії протидіабетичних засобів, які викликають епігенетичні модифікації активності ключових генів — регуляторів метаболізму. Зокрема, доведено, що багато ефектів таких широко застосовуваних у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом фармакологічних препаратів, як метформін, альфа-ліпоєва кислота, мeldonій (триметазидин), здійснюються на рівні регуляції активності низки генів, що відіграють роль у ключових процесах метаболізму, сприяючи оптимізації порушених обмінних процесів.

**Ключові слова:** цукровий діабет, серцево-судинні ускладнення, метаболічна терапія, регуляція активності генів, метформін, альфа-ліпоєва кислота, мeldonій.

## Molecular and epigenetic mechanisms of metabolic effects of means applied in treatment of type 2 diabetes and its complications

**A.V. Garnitska**

P.L. Shupik National Medical Academy for Postgraduate Education, Department of Diabetology

**Abstract.** The growing distribution of conditions associated with metabolic disorders (obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases) requires the use of pharmacological agents that contribute to the correction of these disorders, which is the task of a current trend in medicine — metabolic therapy. Today a new level has been reached in understanding of the molecular mechanisms of the action of anti-diabetics, which cause epigenetic modifications of the activity of key genes, metabolic regulators. In particular, it has been proved that many effects of pharmacological drugs widely used in diabetes mellitus such as metformin, alpha-lipoic acid, meldonium (trimetazidine) are carried out at the level of regulation of the activity of a number of genes that play a role in key metabolic processes, contributing to the optimization of disturbed metabolic processes.

**Keywords:** diabetes mellitus, cardiovascular complications, metabolic therapy, genes activity regulation, metformin, alpha-lipoic acid, meldonium.

www.iem.net.ua/association  
www.fb.com/EndoSchool  
www.lavconsult.com.ua  
e-mail: endoschool@ukr.net  
+38 044 33 77 951

# Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2018

## Щорічний цикл регіональних заходів

### НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

### ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

### ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд  
клінічних випадків, майстер-класи

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,  
неврологи, хірурги

### ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2018:

- лютий м. Київ
- квітень м. Ужгород
- червень м. Львів
- вересень м. Вінниця
- листопад м. Одеса

EndoSchool