

КОМБИНАЦИИ МЕТФОРМИНА И ВИЛДАГЛИПТИНА: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕГУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

УДК 616.379
DOI: 10.17816/RCF1625-12

© **А.Л. Ураков¹, К.Г. Гуревич², Ю.А. Сорокина³, Л.В. Ловцова³, О.В. Занозина³,
А.А. Монахов³**

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва;

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Для цитирования: Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А., и др. Комбинации метформина и вилдаглиптина: новый взгляд на регуляторы активности эндотелиальной функции и метаболизма при сахарном диабете 2-го типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 5–12. doi: 10.17816/RCF1625-12

Поступила в редакцию 10.05.2018

Принята к печати 16.06.2018

◆ Резюме

В данном обзоре литературы проведен анализ результатов исследований в области изучения дополнительных эффектов и механизмов действия сахароснижающих препаратов. Выдвинуто предположение, что асимметричный диметиларгинин может быть молекулой-ми-

шенью для метформина, вилдаглиптина, а также их комбинации.

◆ **Ключевые слова:** асимметричный диметиларгинин; метформин; вилдаглиптин, эндотелиальная синтаза оксида азота.

METFORMIN AND VILDAGLIPTIN COMBINATION: A NEW APPROACH OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE ACTIVITY REGULATION AND METABOLISM IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

© **A.L. Urakov¹, K.G. Gurevich², I.A. Sorokina³, L.V. Lovtsova³, O.V. Zanozina³, A.A. Monakhov³**

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia;

³ Privolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia

For citation: Urakov AL, Gurevich KG, Sorokina IA, et al. Metformin and vildagliptin combination: a new approach of endothelial nitric oxide synthase activity regulation and metabolism in diabetes mellitus type 2. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):5-12. doi: 10.17816/RCF1625-12

Received: 10.05.2018

Accepted: 16.06.2018

◆ **Abstract.** This review analyzes the research results of additional effects and mechanisms of action of sugar-reducing drugs. Hence it has been suggested that asymmetric dimethylarginine may be a target molecule for metformin,

vildagliptin, and combinations thereof.

◆ **Keywords:** asymmetric dimethylarginine; metformin; vildagliptin; endothelial nitric oxide synthase.

С момента внедрения метформина в медицинскую практику прошло 60 лет, однако интерес к столь многоплановому и эффективному препарату с каждым годом только растет [35].

Многочисленные исследования профиля безопасности метформина позволили значительно расширить сферу применения препарата, например, уточнены показатели клиренса креатинина, которые являются лимитирующим фактором назначения

препарата, а также проводятся исследования возможности применения препарата при сердечной недостаточности, в подростковом возрасте и при беременности [12, 32].

С другой стороны, обширная база данных по использованию метформина способствовала выявлению и нежелательных эффектов. В последнее время вызывает настороженность тот факт, что применение метформина снижает сывороточное содержа-

ние витамина В₁₂, но внутриклеточный метаболизм и В₁₂-зависимые реакции не только не угнетаются, а, наоборот, стимулируются [38]. Однако сниженное содержание цианокобаламина в сыворотке, вероятно, отражается на миелинизации периферических нервов. Обширный метаанализ исследований, охватывающий базу данных с 1957 по 2013 г., доказал, что даже после 6 месяцев применения метформина фиксируется снижение сывороточного кобаламина [24]. Выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) уровень витамина В₁₂ сопоставим с таковым у лиц без диабета. Однако нарушено включение цианокобаламина в реакции, в том числе гемопоз. Метформин способен нарушать физиологическую компартментализацию витамина В₁₂ за счет увеличенного депонирования в эритроцитах и печени, при этом уровень всасывания значительно не изменяется [12].

С другой стороны, для клинически значимого дефицита цианокобаламина имеет значение только доза метформина, но не длительность его применения. В исследовании, в котором участвовало 550 пациентов с СД2, средней дозой метформина 1306 мг в сутки, длительностью 64 месяца каждое повышение дозы метформина на 10 мг было ассоциировано с уменьшением концентрации цианокобаламина, при этом длительность применения никак не отражалась на показателях голотранскобаламина и кобаламина [20]. Поэтому крайне необходимо дополнение или потенцирование действия метформина за счет синергизма с действием другого препарата, что позволит снизить дозу без потери эффективности, а также риск возникновения побочных эффектов [13].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) — это эндогенный ингибитор активности синтазы оксида азота, вызывает нарушение механизмов образова-

ния оксида азота в плазме крови и тканях. АДМА — один из метиларгининов, продуктов метилирования аргинина, наряду с N-монометил-L-аргинином (НММА) образующихся под действием протеин-аргинин N-метилтрансферазы (ПАМТ) первого типа, частично выводится с мочой, а в большей мере под действием ДДАГ (диметиларгинин диметиламиногидролаза) кумулирует в печени, поджелудочной железе в виде цитрулина. Средоточием ДДАГ второго типа являются клетки крови, костный мозг, сердечно-сосудистая, пищеварительная, выделительная системы, половая система женщин. Метиларгинины постоянно образуются и гидролизуются в организме, регулируя многие процессы, но повышения физиологического содержания АДМА с 1,4 до 2 мкмоль/л достаточно, чтобы снизить активность эндотелиальной синтазы оксида азота вдвое. Кроме того, в клинических исследованиях была показана четкая ассоциация повышенного уровня АДМА со следующими патологиями: атеросклероз, СД2, инсулинорезистентность, эссенциальная артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инсульт, гиперхолестеринемия, преэклампсия, гипергомоцистеинемия, почечная недостаточность, легочная гипертензия, тромботическая микроангиопатия, инфаркт миокарда. Существует гипотеза, что гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) неразрывно связана с повышенным уровнем АДМА [11].

Интерес вызывает тот факт, что комбинированная терапия метформином и вилдаглиптином значительно более эффективно снижает уровень АДМА. В данном случае невозможно отрицать, что не только химически разнородные, но и имеющие разные механизмы действия препараты оказывают потенцирующее действие в отношении регуляции циркуляции АДМА и функционирования эндотелиальной синтазы оксида азота. При этом терапия одним вилдаглиптином также продемонстрировала снижение уровня АДМА у пациентов с СД2 [23]. С учетом того что АДМА служит маркером вышеупомянутых тяжелых осложнений СД2 и даже повышенного риска смертности [51], можно сделать вывод, что совместное воздействие на органы-мишени при комбинированной терапии положительно скажется на состоянии пациента с СД2 (рис. 1).

Также было установлено, что уровень АДМА не коррелирует с уровнем гликогемоглобина и контролем гликемии, следовательно, снижение уровня метиларгинина под действием метформина и вилдаглиптина носит негликемический характер, то есть является негликемическим плейотропным эффектом [28].

Глиптины способны улучшать функционирование эндотелиальной синтазы оксида азота не только через снижение уровня провоспалительных цитокинов, в частности CD40 [36], но и за счет увеличения уровня нативного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Интактный инкретин, независимо от уровня глюко-

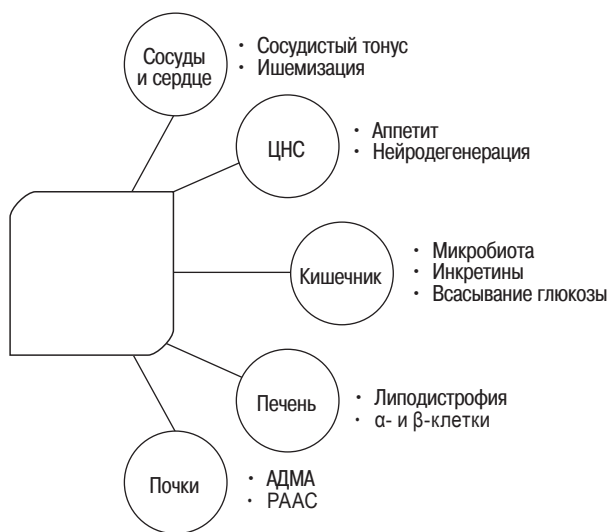


Рис. 1. Органы-мишени для воздействия комбинации вилдаглиптина и метформина: АДМА — асимметричный диметиларгинин; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

зы, стимулирует высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота (NO) [37], что в дальнейшем приведет к NO-зависимой утилизации глюкозы [8, 21].

Также известен механизм синергидного сахароснижающего действия вилдаглиптина и метформина. Вилдаглиптин увеличивает уровень интактного ГПП-1, а метформин уменьшает почечную экскрецию инкретина и стимулирует выделение из L-клеток [13]. Метформин активирует экспрессию ГПП-1-рецепторов на поверхности β-клеток поджелудочной железы [43]. Также было выявлено, что стимулирование метформином выделения ГПП-1 происходит только при пищевом стимуле, при отделении желчных кислот, то есть максимально физиологично [22]. Таким образом, можно предположить, что выраженное снижение уровня АДМА как при применении вилдаглиптина и метформина отдельно, так и при их комбинированном применении связано с ростом уровня ГПП-1.

Восстанавливающие сахара, такие как глюкоза, вступают в неферментативную реакцию с аминокислотами белков с образованием продуктов Амадори, которые, в свою очередь, при старении формируют конечные продукты гликирования (КПГ, англ. AGE) [17]. Так как при СД2 гипергликемия зачастую некомпенсирована, данные продукты являются провоцирующим фактором многих диабетических осложнений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [26], так как в эндотелии сосудов начинают более активно экспрессироваться рецепторы к КПГ (англ. RAGE). При воздействии КПГ на соответствующие рецепторы запускается процесс продукции АФК (активных форм кислорода) [2, 9, 25].

Фермент ДДАГ крайне чувствителен к изменению окислительно-восстановительного потенциала. Поэтому интенсификация окислительных процессов — оксидативный стресс (ОС) — инактивирует каталитический центр фермента, в результате уровень АДМА нарастает. Также в различных исследованиях отмечается, что именно окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) стимулируют высвобождение АДМА из депо и повышение интенсивности фермента ПАМТ 1-го типа, ответственного за синтез [40]. Однако данные многих исследований свидетельствуют о том, что элементарного введения антиоксидантов, таких как витамин С или Е, недостаточно для преодоления сдвигов в равновесии синтеза и деградации АДМА [33], поэтому необходимо комплексное воздействие как на синтез, так и на распад молекулы диметиларгинина. Гипергомоцистеинемия, как одна из патологий, вызванных окислительным стрессом [1], также ассоциирована с высоким уровнем АДМА, так как S-аденозилгомоцистеин — мощный ингибитор ДДАГ [6]. Таким образом, прослеживается связь АДМА с холестеровым и гомотеино-вым факторами риска диабетических осложнений. Нормализация повышенного гомотеина при при-

менении витаминов группы В (фолиевая кислота, цианокобаламин, пиридоксин) снижает содержание АДМА и аргинина в плазме у пациентов с гипергомоцистеинемией [47]. Однако, как было отмечено выше, постоянное наращивание дозы метформина после определенного уровня снижает уровень цианокобаламина и его компартиментализацию [3], что создает непреодолимую преграду для использования высоких доз препарата для регулирования активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS3).

В одном из исследований также доказано, что КПГ снижает непосредственно уровень мРНК фермента ДДАГ, ответственного за деградацию АДМА. Исследователи считают, что ось КПГ – ДДАГ – АДМА может стать мишенью для терапевтического воздействия при диабетических сосудистых осложнениях [17].

Метформин активирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФ-ПК, англ. AMPK), которая, в свою очередь, снижает экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликозилирования (RAGE), а также интенсивность сигналов NFκB (ответственных за активацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах). В результате интенсивность окислительного стресса, в частности продукция АФК, снижается одновременно с повышением защитных свойств организма (каталаза, супероксиддисмутаза, гемоксигеназа-1) [49]. При одновременном использовании в эксперименте метформина и ингибитора AMPK не наблюдалось столь выраженного ослабления оси AGE – RAGE, что свидетельствует о связи активности AMPK и образовании КПГ [31].

Также известно, что метформин является структурным аналогом АДМА и по механизму конкурентного ингибирования не допускает образования неактивного комплекса синтаза оксида азота — АДМА [19], одновременно повышая активность фермента eNOS3.

Активированная бигуанидом AMPK подавляет стимулированное глюкозоном накопление цАМФ путем активации фосфодиэстеразы (ФДЭ), в результате процессы гликогенолиза, а также и глюконеогенез под действием метформина существенно снижаются [7, 44]. Таким образом, можно говорить о глюкагон-тормозящем действии метформина. Однонаправленным эффектом обладает и вилдаглиптин — протекторным действием на α-клетки поджелудочной железы и снижающим инсулинорезистентность.

ГПП-1 тормозит экспрессию гена ПАМТ-1 и снижает уровень мРНК ПАМТ-1 через снижение уровня рецепторов КПГ, что приводит к ограничению ОС. Стоит отметить, что ПАМТ 1 — это лимитирующий фермент синтеза АДМА [39]. Гипотеза однонаправленности воздействия метформина и вилдаглиптина на eNOS3 через регуляцию АДМА прослеживается в результатах одного клинического исследования [23].

Регуляция eNOS3 модифицируется многими факторами, в том числе ферментом, осуществляющим образование АДМА, стимулируется высокими концентрациями окисленных липидов и метионина в плазме. ДДАГ — фермент, осуществляющий деградацию АДМА, восприимчив к оксидативному повреждению. И в этом отношении метформин и вилдаглиптин действуют однонаправленно: ограничивают ОС через разрыв оси AGE – RAGE, независимо от снижения глюкозотоксичности, а также нормализуя липидный обмен, ограничивая перекисное окисление липидов (ПОЛ), как было отмечено ранее [29]. Совместное применение вилдаглиптина и метформина также позволит избежать достижения предельных уровней бигуанида, при которых нарушается компартиментализация витамина В₁₂, которая может, в свою очередь, снова нарушить баланс синтеза и утилизации АДМА.

В одном из экспериментов было установлено, что ГПП-1 подавляет экспрессию генов RAGE, ПАМТ-1 в почках. Таким образом, можно говорить о способности ГПП-1 ослаблять связь КПГ – ОС – АДМА [29]. Особенно важную роль АДМА играет в развитии нефропатии при СД2, и снижение его уровня за счет инкретинотерапии значительно ограничивает развитие данного осложнения [10, 21] (рис. 2).

Исследования показали, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является важной точкой приложения действия метформина, однако препарат способен изменять не только всасывание глюкозы, но и микрофлору кишечника. Предполагают, что микробиота тесно связана с ожирением и СД2. На основании данного предположения выведена концепция «метаболической инфекции», в соответствии с которой

микрофлора способствует развитию воспалительных процессов в жировой ткани. Так, препарат модулирует микробиоту и вследствие этого регулирует Т-клеточный и цитокиновый механизмы, устраняет субклиническое воспаление и инсулинорезистентность [12].

В эксперименте была обнаружена способность вилдаглиптина изменять микробиоту таким образом, что доля бутират-продуцирующих бактерий значительно увеличилась, а доля бактерий, предположительно ответственных за воспаление и инсулинорезистентность (*Firmicutes*), снизилась. Короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), производимые *Bacteroides* и *Erysipelotrichaeae*, участвуют в стимуляции выработки инкретиннов, метаболизме глюкозы, регуляции местного иммунитета, выработке цитокинов. При ожирении наблюдается превалирование *Firmicutes* и общее обеднение бутират-продуцирующей микробиоты, что клинически значимо корректировалось применением вилдаглиптина [48].

В отношении защиты печени от липотоксичности и синтеза жирных кислот у метформина и вилдаглиптина также отмечается синергичное действие. Метформин статистически значимо ингибирует CD36 — транспортер жирных кислот, что ограничивает апоптоз β-клеток [12]. На фоне применения метформина улучшается липидный профиль и снижается атерогенность, уровни триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП [10]. Предполагают также, что в реализации эффекта метформина на липидный обмен принимает участие и увеличение секреции ГПП-1. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты, демонстрирующие уменьшение

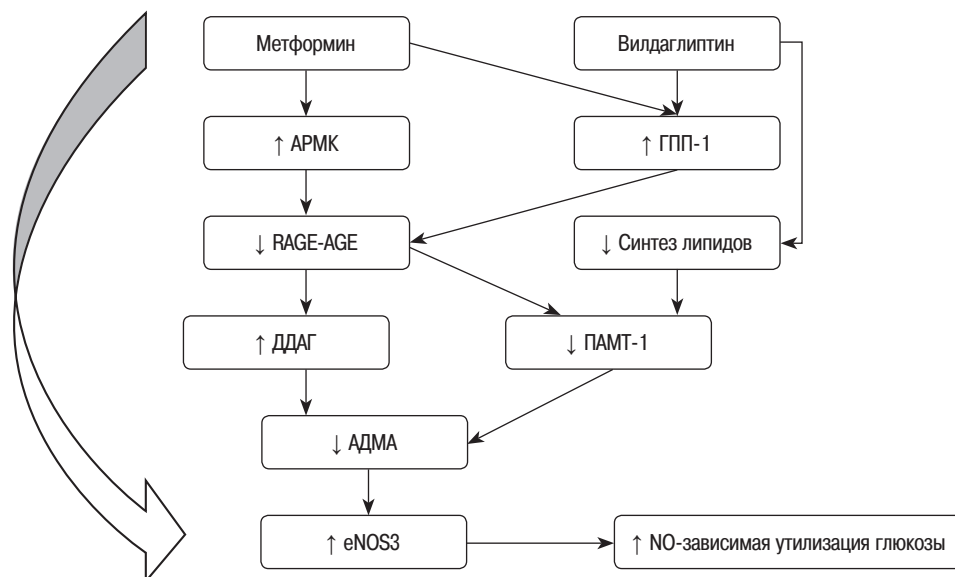


Рис. 2. Феномен взаимного дополнения вилдаглиптина и метформина при воздействии на регулятор активности эндотелиальной синтазы оксида азота (АДМА): АРМК — активируемая протеинкиназа; RAGE-AGE — рецепторы к конечным продуктам гликирования; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ПАМТ — протеин-аргинин N-метилтрансфераза; ДДАГ — диметиларгинин диметиламиногидролаза; АДМА — асимметричный диметиларгинин; eNOS3 — эндотелиальная синтаза оксида азота

липопероксидации при применении метформина, что связано с увеличением активности диметиламиногидролазы, которая разрушает АДМА [45].

Ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин, в свою очередь, напрямую не подавляет базальный глюконеогенез в печени, но увеличивает тормозное действие инсулина после приема пищи на данный процесс, что, в свою очередь, вносит вклад в нормализацию обмена триглицеридов. Эффект на липидный обмен опосредован как увеличением активного ГПП-1, так и прямой способностью вилдаглиптина подавлять липопероксидацию и синтез пальмитата [34]. Уменьшение липопероксидации и уровня трансаминаз, а также снижение доли жировой ткани от общей массы печени подтверждено УЗ-исследованием [29].

Стоит отметить такое направление исследований эффекта метформина, как нейропротекция и нейрорегуляция. Действие метформина на функциональное состояние нейронов может осуществляться как через АМРК-зависимые, так и через независимые от АМРК сигнальные каскады. Метформин через инсулиновую и моноаминергическую систему регулирует функционирование нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма [30]. В гипоталамических нейронах метформин повышает уровень анорексигенных и снижает уровень орекси-генных факторов, таким образом нормализуя пищевое поведение [15]. Однако остается неизученным вопрос о способности метформина проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в терапевтически значимых концентрациях [4], поэтому одним из механизмов нейропротекции можно считать как инкретинстимулирующие свойства метформина в отношении L-клеток, так и экспрессию генов рецепторов к инкретинам. Была сформулирована концепция оси ЖКТ – ЦНС – печень, в которой метформин через стимуляцию энтероэндокринных клеток, опосредованно через холинергические связи в ЦНС регулирует глюконеогенез [12]. Вилдаглиптин же, ингибируя разрушение эндогенных инкретинов, имеет такой же путь влияния на холинергические связи в ЦНС, как и препарат центрального действия — галантамин [16].

Метформин снижает выраженность ишемических поражений за счет опосредованного стимулирования синтазы оксида азота и подавления экспрессии ФНО-альфа, ИЛ-6, NF-κB-опосредованного пути воспаления [50]. Однако до конца вопрос о механизмах реализации нейропротективных эффектов метформина остается невыясненным. Но не в последнюю очередь он опосредован стимуляцией естественной инкретиновой системы [18]. Также существует предположение, что метформин способен снижать плазменную концентрацию ДПП-4 [27], что является неоспоримым аддитивным эффектом к действию ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина.

Таким образом, воздействие комбинации препаратов метформина и вилдаглиптина на эндогенный регулятор активности eNOS3 — уровень АДМА —

позволит не только добиваться целевых значений гликемии, но и снижать риск побочных эффектов, которые отрицательно сказываются и на эффективности терапии, и на течении заболевания, прогрессировании диабетических осложнений [14].

Эффективность и зачастую необходимость стартовой комбинированной терапии с развитием понимания патогенетических звеньев СД2 признается с течением времени многими специалистами, что находит отражение как в научных обзорах [41, 42, 46], так и в пересмотренных и обновляемых руководствах и алгоритмах [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Пустыгина А.В., Милютин Ю.П., Залозная И.В. Молекулярные маркеры окислительного стресса у потомства при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Молекулярная медицина. – 2015. – № 5. – С. 41–46. [Arutyunyan AV, Pustygina AV, Milyutina YP, Zaloznyaya IV. Prenatal hyperhomocysteinemia and oxidative stress profile in the rat offspring. *Molekuliarnaia meditsina*. 2015;(5):41-46. (In Russ.)]
2. Барсуку А.Л., Возова А.М., Малинок Е.В., и др. Динамика и взаимосвязь показателей состояния эндотелия и иммунного статуса у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, на фоне лечения препаратом аторвастатин // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 78–83. [Barsuk AL, Vozova AM, Malinok EV, et al. The Dynamics and Interaction of Endothelium State and Immune Status Variations in Program Hemodialysis Patients against the Background of Atorvastatin Therapy. *Modern technologies in medicine*. 2013;5(2):78-83. (In Russ.)]
3. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина B₁₂ // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 58–64. [Gromova OA, Stakhovskaya LV, Torshin IY, Tomilova IK. The application of metformin provokes disturbance in vitamin B₁₂ homeostasis. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):58-64. (In Russ.)]
4. Далантаева Н.С. Роль метформина в нейропротекции // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 10. – № 1. – С. 47–48. [Dalantaeva NS. The role of metformin in neuroprotection. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):47-48. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5072.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – Вып. 8 / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1S. – С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S): 1-121. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM20171S8.
6. Жлоба А.А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции // Регионарное

- кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 4–14. [Zhloba AA. Rol' ADMA v kachestve endogennoho inhibitora eNOS i odnogo iz mediatorov razvitiya vazomotornoy endotelial'noy disfunktsii. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2007;6(3):4-14. (In Russ.)]
7. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа: механизмы действия и клиническая эффективность // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – № 1. – С. 5–14. [Kravchuk EN, Galagudza MM. Metformin in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus: mechanism of action and clinical efficiency. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-3590.
 8. Кузнецов И.С., Сереженков В.А., Романцова Т.И., Ваннин А.Ф. Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 41–45. [Kuznetsov IS, Serezhenkov VA, Romantsova TI, Vanin AF. Metformin regulates glycemic homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus as an NO donor. *Diabetes mellitus*. 2013;16(3):41-45. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-816.
 9. Малинок Е.В., Барсук А.Л., Возова А.М., и др. Взаимосвязь маркеров воспаления и показателей состояния эндотелия сосудов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, при лечении дезоксирибонуклеатом натрия // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 127–133. [Malinok EV, Barsuk AL, Vozova AM, et al. The Relationship of Inflammation Markers and Vascular Endothelial Indicators in Program Hemodialysis Patients in Sodium Deoxyribonucleate Treatment. *Modern technologies in medicine*. 2014;6(4):127-133. (In Russ.)]
 10. Недосугова Л.В. Место метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа на современном этапе // Терапия. – 2015. – № 4. – С. 24–31. [Nedosugova LV. Current place of metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Terapiya*. 2015;(4):24-31. (In Russ.)]
 11. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М., и др. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № 4. – С. 306–314. [Rodionov RN, Blokhin IO, Galagudza MM. The emerging role of asymmetric dimethylarginine in cardiovascular disease. *Arterial'naia gipertenziia*. 2008;14(4):306-314. (In Russ.)]
 12. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 210–219. [Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):210-219. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2003458-64.
 13. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Богдарина А.В., и др. Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6. – № 3. – С. 85–90. [Sorokina YA, Lovtsova LV, Bogdarina AV, et al. Synergism in Combined Use of Oral Antihyperglycemic Drugs. *Modern technologies in medicine*. 2014;6(3):85-90. (In Russ.)]
 14. Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: активация метаболической памяти // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 5. – С. 356–362. [Shestakova EA. Second line therapy in type 2 diabetes: legacy effect activation. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):356-362. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8793.
 15. Шпаков А.О., Деркач К.В. Молекулярные механизмы влияния метформина на функциональную активность нейронов мозга // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103. – № 5. – С. 504–517. [Shpakov AO, Derkach KV. The Melanocortin Signal System of the Hypothalamus and Its Functional State in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Russian journal of physiology*. 2017;103(5):504-517. (In Russ.)]
 16. Ali MA, El-Abhar HS, Kamel MA, Attia AS. Antidiabetic Effect of Galantamine: Novel Effect for a Known Centrally Acting Drug. *PloS one*. 2015;10(8):e0134648. doi: 10.1371/journal.pone.0134648.z
 17. Ando R, Ueda S, Yamagishi S, et al. Involvement of advanced glycation end product-induced asymmetric dimethylarginine generation in endothelial dysfunction. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(5):436-441. doi: 10.1177/1479164113486662.
 18. Bahne E, Hansen M, Bronden A, et al. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):955-961. doi: 10.1111/dom.12697.
 19. Bestermann WH, Jr. The ADMA-Metformin Hypothesis: Linking the Cardiovascular Consequences of the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Cardiorenal Med*. 2011;1(4):211-219. doi: 10.1159/000332382.
 20. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015;52(1):47-53. doi: 10.1007/s00592-014-0597-8.
 21. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes*. 2006;55(2):496-505. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064.
 22. Bronden A, Alber A, Rohde U, et al. Single-Dose Metformin Enhances Bile Acid-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4153-4162. doi: 10.1210/jc.2017-01091.
 23. Cakirca M, Karatoprak C, Zorlu M, et al. Effect of vildagliptin add-on treatment to metformin on plasma asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes mellitus patients. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:239-243. doi: 10.2147/DDDT.S52545.
 24. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with

- type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016;42(5):316-327. doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.008.
25. Devangelio E, Santilli F, Formoso G, et al. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(4):511-518. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.015.
 26. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Ezzat OA, Reda AM. Levels of soluble advanced glycation end product-receptors and other soluble serum markers as indicators of diabetic neuropathy in the foot. *J Investig Med.* 2011;59(8):1233-8. doi: 10.2130/JIM.0b013e318231db64.
 27. Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol.* 2006;547(1-3):192-199. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.07.043.
 28. Hsu CP, Hsu PF, Chung MY, et al. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: relation with the glycemic control. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:156. doi: 10.1186/s12933-014-0156-1.
 29. Hussain M, Majeed Babar MZ, Hussain MS, Akhtar L. Vildagliptin ameliorates biochemical, metabolic and fatty changes associated with non alcoholic fatty liver disease. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1396-1401. doi: 10.12669/pjms.326.11133.
 30. Johanns M, Lai YC, Hsu MF, et al. AMPK antagonizes hepatic glucagon-stimulated cyclic AMP signalling via phosphorylation-induced activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 4B. *Nat Commun.* 2016;7:10856. doi: 10.1038/ncomms10856.
 31. Lin CH, Cheng YC, Nicol CJ, et al. Activation of AMPK is neuroprotective in the oxidative stress by advanced glycosylation end products in human neural stem cells. *Exp Cell Res.* 2017;359(2):367-373. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.08.019.
 32. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia.* 2017;60(9):1612-1619. doi: 10.1007/s00125-017-4351-y.
 33. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Vasc Med.* 2005;10 Suppl 1:S49-57. doi: 10.1191/1358863x05vm605oa.
 34. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1578-1585. doi: 10.1210/jc.2014-3794.
 35. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia.* 2017;60(9):1561-1565. doi: 10.1007/s00125-017-4343-y.
 36. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(9):774-783. doi: 10.5551/jat.7666.
 37. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(6):E1209-1215. doi: 10.1152/ajpendo.00237.2004.
 38. Obeid R, Jung J, Falk J, et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie.* 2013;95(5):1056-1061. doi: 10.1016/j.biochi.2012.10.028.
 39. Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression. *Am J Pathol.* 2013;182(1):132-141. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.09.016.
 40. Park MJ, Han HJ, Kim DI. Lipotoxicity-Induced PRMT1 Exacerbates Mesangial Cell Apoptosis via Endoplasmic Reticulum Stress. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7). doi: 10.3390/ijms18071421.
 41. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):410-417. doi: 10.1111/dom.12233.
 42. Scheen AJ. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(12):1383-1394. doi: 10.1080/17512433.2017.1376652.
 43. Thondam SK, Cross A, Cuthbertson DJ, et al. Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(8):e205-210. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03675.x.
 44. Tsai CM, Kuo HC, Hsu CN, et al. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Transl Res.* 2014;164(6):452-459. doi: 10.1016/j.trsl.2014.07.005.
 45. Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A, Czechowska G, et al. The paraoxonase 1 (PON1), platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) and dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in the metformin treated normal and diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2016;789:187-94. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.034.
 46. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):30-37. doi: 10.1111/dom.12174.
 47. Xia XS, Li X, Wang L, et al. Supplementation of folic acid and vitamin B(1)(2) reduces plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2014;21(9):1586-1590. doi: 10.1016/j.jocn.2013.11.043.
 48. Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS one.* 2017;12(10):e0184735. doi: 10.1371/journal.pone.0184735.
 49. Zhou Z, Tang Y, Jin X, et al. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE/NFkappaB Pathway Suppression. *J Diabetes Res.* 2016;2016:4847812. doi: 10.1155/2016/4847812.

50. Zhu XC, Jiang T, Zhang QQ, et al. Chronic Metformin Preconditioning Provides Neuroprotection via Suppression of NF-kappaB-Mediated Inflammatory Pathway in Rats with Permanent Cerebral Ischemia. *Mol Neurobiol.* 2015;52(1):375-385. doi: 10.1007/s12035-014-8866-7.
51. Zobel EH, von Scholten BJ, Reinhard H, et al. Symmetric and asymmetric dimethylarginine as risk markers of cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration in kidney function in persons with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):88. doi: 10.1186/s12933-017-0569-8.

♦ Информация об авторах

Александр Ливиевич Ураков — д-р мед. наук, профессор, академик РАЕ, заведующий, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск. E-mail: urakoval@live.ru.

Константин Георгиевич Гуревич — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», факультет педагогического образования в Высшей медицинской школе. ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва. E-mail: kgurevich@mail.ru.

Юлия Андреевна Сорокина — канд. биол. наук, доцент, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: zwx@inbox.ru.

Любовь Валерьевна Ловцова — д-р мед. наук, доцент, заведующая, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

Ольга Владимировна Занозина — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; заведующая, отделение эндокринологии, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород. E-mail: zwx@inbox.ru.

Андрей Анатольевич Монахов — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: and.monahov2017@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Aleksandr L. Urakov – Dr. Med. Sci., Professor, Head, Dept. of General and Clinical Pharmacology. Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia. E-mail: urakoval@live.ru.

Konstantin G. Gurevich — PhD, Assistant Professor, Head, Department of UNESCO, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: kgurevich@mail.ru.

Luliia A. Sorokina – PhD, Assistant Professor, Department of General and Clinical Pharmacology. Privolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: zwx@inbox.ru.

Liubov V. Lovtsova – Dr. Med. Sci., Assistant Professor, Head, Department of General and Clinical Pharmacology. Privolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

Olga V. Zanozina – Dr. Med. Sci., Professor, Department of Hospital Therapy, Privolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia; E-mail: zwx@inbox.ru.

Andrei A. Monakhov – PhD, Assistant Professor, Department of General and Clinical Pharmacology. Privolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: and.monahov2017@yandex.ru.