

В. А. ЗЫКОВ¹, И. Б. КРЫЛОВА², Т. П. ТУЧИНА¹,
М. М. ГАЛАГУДЗА¹

Сравнительное изучение сахароснижающего и кардиопротекторного действия агониста глюкагоноподобного пептида-1 эксенатида, инсулина и их сочетанного применения в острой фазе ишемии/реперфузии миокарда у крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
E-mail: zikov247bnp@gmail.com

Статья поступила в редакцию 13.01.23 г.; принята к печати 07.04.23 г.

Реферат

Введение. Инсулинотерапия, используемая в период острого инфаркта миокарда (ОИМ), сопряжена с высоким риском гипогликемии и высокой вариабельностью гликемии. Поэтому поиск оптимальных терапевтических подходов, сочетающих кардиопротекцию и коррекцию гликемии, является актуальным. Известно, что агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП1) проявляют защитное действие на миокард и участвуют в нормализации углеводного обмена. Совместное применение аГПП1 эксенатида и инсулина может быть эффективным и безопасным, но остается малоизученным. **Целью** настоящего исследования было сравнительное изучение влияния эксенатида, инсулина и их комбинации на объем поражения миокарда и уровень гликемии на модели ишемии/реперфузии (И/РП) миокарда у крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа (СД2). **Материалы и методы.** У крыс самцов линии Вистар на 4–5-й день жизни моделировали неонатальный стрептозотоциновый диабет. В возрасте 3 месяцев у животных с подтвержденной гипергликемией моделировали И/РП. Группы животных формировались в зависимости от времени начала терапии инсулином, эксенатидом или их комбинацией – до или после ишемии. Ишемия – 40 мин, реперфузия 120 мин. В конце РП проводили морфологическую оценку размеров очага некроза. Оценивали динамику изменения гликемии и ее вариабельность. **Результаты.** Инсулин увеличивал вариабельность гликемии на 60 % и у 32–37 % животных вызывал состояние гипогликемии. Эксенатид снижал концентрацию глюкозы крови до уровня гликемии натощак и уменьшал вариабельность гликемии в 1,5–2 раза по сравнению с инсулином. Монотерапия эксенатидом до ишемии уменьшала зону некроза в 2,2 раза. Совместное применение инсулина и эксенатида сопровождалось отсутствием случаев гипогликемии и уменьшением зоны некроза в 3,2 раза по сравнению с контролем. **Заключение.** Совместное использование аГПП1 эксенатида и инсулина в экспериментальных условиях И/РП+СД2 является наиболее эффективным и безопасным, что делает перспективным их сочетанное применение у пациентов с СД2, как с высоким риском ОИМ, так и переносящих ОИМ.

Ключевые слова: стрептозотоциновый сахарный диабет, аГПП1-1, эксенатид, инсулин, ишемия/реперфузия

Для цитирования: Зыков В. А., Крылова И. Б., Тучина Т. П., Галагудза М. М. Сравнительное изучение сахароснижающего и кардиопротекторного действия агониста глюкагоноподобного пептида-1 эксенатида, инсулина и их сочетанного применения в острой фазе ишемии/реперфузии миокарда у крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):51–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-51-57.

V. A. ZYKOV¹, I. B. KRYLOVA², T. P. TUCHINA¹,
M. M. GALAGUDZA¹

Comparative study of the hypoglycemic and cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptors agonist exenatide, insulin and their combined use in myocardial ischemia/reperfusion injury in rats with experimental type 2 diabetes

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

12, Akademica Pavlova, Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: zikov247bmp@gmail.com

Received 13.01.23; accepted 07.04.23

Summary

Introduction. Insulin therapy used during acute myocardial infarction (AMI) is associated with a high risk of hypoglycemia and high glycemic variability. Therefore, the search for optimal therapeutic approaches which affect both cardioprotection and glycemic correction is relevant. It is known that agonists of glucagon-like peptide-1 (aGLP1) exhibit a protective effect on the myocardium and are involved in the normalization of carbohydrate metabolism. The combined use of aGLP1 exenatide and insulin can be more effective and safe but not insufficiently studied. *The aim* of this study was the comparative investigation of the effect of exenatide, insulin, and their combination on the volume of myocardial damage and the level of glycemia in the myocardial ischemia/reperfusion (I/RP) model in rats with experimental diabetes mellitus (DM2). **Materials and methods.** Neonatal streptozotocin diabetes was modeled in male Wistar rats on the 4th–5th day of life. At the age of 3 months, I/RP was fulfilled in animals with confirmed hyperglycemia. Experimental groups were formed depending on the time of therapy with insulin, exenatide, or their combination; before or after ischemia. Ischemia lasted for 40 min, while reperfusion was 120 min. The size of the myocardium necrosis zone and the changes in glycemia level and its variability were determined. **Results.** Insulin reduced glycemia, but it increased glycemic variability by 60 % and caused hypoglycemia in 32–37 % of animals. Exenatide reduced blood glucose concentration to the level of fasting glycemia and glycemic variability by 1.5–2 times compared with insulin. Exenatide given before ischemia reduced the area of necrosis by 2.2 times. The combined use of insulin and exenatide was accompanied by the absence of hypoglycemia and a decrease in the necrosis zone by 3.2 times compared to the control. **Conclusion.** The combined use of aGLP1 exenatide and insulin in experimental conditions of I/RP+DM2 is the most effective and safe. This makes promising their joint use in patients with DM2, both at high risk of AMI and those undergoing AMI.

Keywords: streptozotocin diabetes mellitus, GLP-1 antagonist, exenatide, insulin, ischemia/reperfusion

For citation: Zikov V. A., Krylova I. B., Tuchina T. P., Galagudza M. M. Comparative study of the hypoglycemic and cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptors agonist exenatide, insulin and their combined use in myocardial ischemia/reperfusion injury in rats with experimental type 2 diabetes. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(2):51–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-51-57.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одним из социально значимых заболеваний с эпидемическими темпами роста распространенности. [1] По данным Международной федерации диабета (IDF), численность больных сахарным диабетом в мире достигла почти 500 млн человек, а к 2045 году прогнозируется рост заболеваемости на 51 % [2]. Больные СД2 составляют 92,5 % от всех пациентов с сахарным диабетом [1]. СД2 ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и усугубляет как течение, так и прогноз острой кардиологической патологии [3, 4]. При инфаркте миокарда (ИМ) у пациентов с СД2 может развиваться гипергликемия в результате увеличения уровня вазоактивных цитокинов, усиливающих инсулинорезистентность и уменьшающих секрецию инсулина [5]. В свою очередь недостаток инсулина уменьшает утилизацию глюкозы в миокарде, вызывая сдвиг метаболизма в сторону жирных кислот, что приводит к повышению потребления кислорода ми-

окардом и усугубляет его гипоксию [6]. На этом фоне можно ожидать осложненного течения как острого периода ИМ, так и осложнений в подостром периоде [7]. Поэтому актуальным является поиск оптимального терапевтического подхода к коррекции СД2 в условиях острой кардиологической патологии.

Для лечения СД2 в остром периоде ИМ традиционно используется инсулинотерапия [8]. Многочисленные исследования показали, что кроме сахароснижающего эффекта, инсулин оказывает кардиопротективное действие [3]. Однако применение инсулина сопряжено и с определенными отрицательными моментами, такими как высокий риск гипогликемии, высокая вариабельность гликемии, что при определенных условиях может приводить к осложнениям у пациентов с ИМ [9]. Поэтому в настоящее время для коррекции СД2 в условиях ОИМ представляет интерес использование других сахароснижающих препаратов, имеющих те же положительные свойства, но не вызывающих гипогликемию, и которые можно

применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с инсулином. К числу таких препаратов относятся агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП1). Это сравнительно новая группа препаратов, которая в последнее время вызывает повышенный интерес. Глюкагоноподобный пептид-1 является инкретиновым гормоном с широким спектром действия. Такие метаболические эффекты, как глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, модуляция пролиферации β -клеток, а также кардиопротекторное действие делают перспективными синтез, изучение и клиническое применение его агонистов [10]. Одним из представителей этой группы препаратов является эксенатид (*Byetta*) [11].

Эксенатид относится к аГПП1 с коротким латентным периодом до начала проявления эффектов и с возможностью парентерального введения, что имеет важное значение в условиях ИМ [10]. Известно, что препарат обладает выраженной противодиабетической активностью, механизм которой, как и у всех аГПП1, связан с увеличением секреции инсулина, индуцированной гипергликемией, и подавлением секреции глюкагона [12, 13]. Эксенатид имеет высокую скорость всасывания, что позволяет получить быстрый эффект в клинической практике. Он способен уменьшать вариабельность гликемии и снижать риск гипогликемий. Кроме того, установлено, что эксенатид имеет положительное плейотропное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное со способностью уменьшать оксидативный стресс [12, 13] и улучшать энергетический обмен в ишемизированном миокарде [13–15].

Малоизученной остается эффективность сочетанного применения эксенатида и инсулина, несмотря на тот факт, что использование инсулина именно с аГПП1 короткого действия, в частности эксенатидом, может быть наиболее успешным [11]. В связи с этим представляется актуальным проведение экспериментального изучения эффективности совместного применения эксенатида и инсулина в сравнении с монотерапией этими препаратами в условиях ишемического и реперфузионного повреждения миокарда при сопутствующем СД2.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния эксенатида, инсулина и их комбинации на объем поражения миокарда и уровень гликемии на модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс со стрептозотоциновым диабетом.

Материалы и методы исследования

Работа с животными проводилась в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» («Guide for the care and use of laboratory animals» (2011)) и была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» 456 от 11.10.2012 г.

Экспериментальное исследование на крысах-самцах линии Вистар выполнялось в два этапа. На первом этапе у новорожденных животных на 4–5-й день жизни воспроизводили модель неонатального стрептозотоцинового диабета, которая является экспериментальным аналогом СД2 у людей [16]. Для этого крысам однократно внутривенно вводили

стрептозотоцин в цитратном буфере pH=5,5 в дозе 65 мг/кг [17]. Животные содержались в стандартных условиях вивария. В возрасте 3 месяцев у крыс проводили измерение уровня глюкозы в крови, полученной из хвостовой вены натошак с использованием глюкометра One Touch Performa nano (*LifeScan Inc.*, Milpitas, CA, USA). Для дальнейшего исследования отбирались животные с уровнем гликемии выше 9 ммоль/л натошак (после 8 часов голодания) или с положительным глюкозотолерантным тестом, по результатам которого площадь под кривой глюкозы в 2 раза превышала показатель в контрольной группе без диабета [16].

На втором этапе эксперимента у отобранных крыс моделировали ишемию/реперфузию (И/РП) миокарда. Животные были разделены на 7 групп: 1-я группа (контроль) – крысы с И/РП (n=7) и 2-я группа – СД2+И/РП (n=8) вместо медикаментозной коррекции получали физиологический раствор; 3-я группа – за 1,5 часа до ишемии крысам вводили инсулин (Рапид ГТ, *Sanofi*, Франция) однократно, подкожно в дозе 0,1 Ед/кг (n=16); 4-я группа – инсулин в той же дозе вводили через 40 мин после начала ишемии (n=12); 5-я группа – за 1,5 часа до ишемии крысам вводили аГПП1 эксенатид (*Byetta*, *AstraZeneca*, США) однократно, подкожно в дозе 140 мкг/кг (n=12); 6-я группа – эксенатид вводили в той же дозе через 40 мин после начала ишемии (n=12); 7-я группа – эксенатид за 1,5 часа до ишемии + инсулин через 40 мин после моделирования ишемии (n=10).

Для наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг (внутрибрюшинно). Для инъекции красителя катетеризировали левую бедренную вену. Искусственная вентиляция легких (дыхательный аппарат для мелких грызунов Harvard, США) осуществлялась через трахеостому (частота дыхания – 60/мин, дыхательный объем – в пределах 3 мл/100 г массы). Моделирование И/РП проводили путем наложения лигатуры на левую коронарную артерию (ЛКА, ишемия) по стандартной методике [18] на 40 мин с последующим восстановлением кровотока (реперфузия 120 мин). По ЭКГ (II стандартное отведение, Schiller VET AT-1, Швейцария) осуществляли верификацию модели И/РП. По окончании реперфузии проводили морфологическую оценку размера очага ишемии (зоны риска) и зоны некроза миокарда с помощью общепринятого метода двойного окрашивания [18]. Размер зоны риска выражали в % от общей площади среза. Размер зоны некроза – в % от площади зоны риска.

Измерение содержания глюкозы в крови, полученной из хвостовой вены, проводилось до и через 40 мин после начала ишемии и через 120 минут после начала реперфузии. Полученные данные использовали для расчета средней амплитуды колебаний гликемии по формуле:

$$MAGE = \sum_{n=1}^{\lambda} (\lambda > v),$$

где MAGE (моль/л) – индекс колебания гликемии, λ – каждое увеличение или снижение уровня глюкозы в крови, n – число измерений, v – изменение средней глюкозы крови более чем на 1 ммоль/л [19, 20].

Таблица 1

Влияние эксенатида, инсулина и их совместного применения на содержание глюкозы в крови крыс с экспериментальным СД2 при моделировании И/РП миокарда

Table 1

Effect of exenatide, insulin and their combination on blood glucose in rats with experimental DM2 in the model of myocardial ischemia/reperfusion

Группа	N	Содержание глюкозы в крови, ммоль/л			P
		Перед началом ишемии	В конце ишемии (40 мин)	В конце РП (120 мин)	
Контроль И/РП	6	7,27±0,31	9,85±1,03*	13,07±1,48**	0,0380* 0,0033**
И/РП +СД2	7	10,86±1,42	14,54±2,03	19,73±3,45**	0,0351**
И/РП+СД2+Инсулин до ишемии	11	5,74±0,50	5,01±0,60	7,31±1,44	
И/РП+СД2+Инсулин в конце ишемии	8	12,05±0,32	14,35±0,57*	8,59±1,69#	0,0033* 0,0060#
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии	10	11,60±0,92	16,53±1,21*	20,71±2,80**	0,0045* 0,0049**
И/РП+СД2+Эксенатид в конце ишемии	6	13,07±0,81	15,22±0,90	14,62±0,73	
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии+Инсулин в конце ишемии	3	11,20±0,93	17,07±0,92*	10,00±1,32	0,0342*

Примечание: * – содержание глюкозы в крови в конце ишемии достоверно отличается от показаний перед началом ишемии; ** – содержание глюкозы в крови в конце РП достоверно отличается от показаний перед началом ишемии; # – содержание глюкозы в крови в конце РП достоверно отличается от показаний в конце ишемии.

Также в ходе эксперимента оценивалась выживаемость животных.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (Statistical Package for Social Sciences). Результаты представлены в виде $M \pm m$, достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, теста Фишера и дисперсионного анализа ANOVA. Распределение нормальное. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эксперимента у животных определялся уровень гликемии в крови. Динамика изменения содержания глюкозы крови представлена в табл. 1. У крыс контрольной группы с И/РП к концу периода РП содержание глюкозы в крови возрастало в 1,8 раза, у крыс с СД2+И/РП – в 1,4 раза по сравнению с исходными значениями. Введение инсулина перед ишемией сопровождалось достоверным уменьшением гликемии и отсутствием ее роста на протяжении всего периода наблюдения. Однако у 5 из 11 крыс перед началом РП содержание глюкозы в крови падало ниже 3,4 ммоль/л, и состояние гипогликемии сохранялось до конца эксперимента у (2) 32 % животных этой группы. При введении инсулина в конце ишемии уровень глюкозы в крови к концу РП достоверно снижался. Но и в этом случае у 3 из 8 крыс наблюдалось резкое его падение с 11,8–15,7 ммоль/л в конце ишемии до 2,5–3,9 ммоль/л к концу РП.

Введение эксенатида до ишемии не оказывало сахароснижающего эффекта, и к концу эксперимента гликемия увеличивалась так же, как и в группе И/РП+СД2 без лечения. В то же время введение пре-

парата в конце ишемии стабилизировало содержание глюкозы на протяжении периода РП. При совместном введении препаратов случаев гипогликемии не наблюдалось. Уровень гликемии увеличивался к концу ишемии, но к концу РП возвращался к доишемическому.

Данные о величине средней амплитуды колебаний гликемии (табл. 2), полученные расчетным путем, согласуются с наблюдаемой динамикой изменения содержания глюкозы в крови. В группе монотерапии инсулином до ишемии вариабельность гликемии достигала самого высокого уровня. При использовании эксенатида в обоих режимах введения вариабельность гликемии была в 1,5–2 раза ниже, чем при инсулинотерапии. Низкая средняя амплитуда колебаний гликемии сохранялась и при совместном применении инсулина и эксенатида.

Одним из важных показателей тяжести повреждения миокарда при его ишемии и реперфузии является объем поражения, от которого зависят как функциональные возможности сердца, так и исход заболевания. Введение инсулина до ишемии не влияло на степень повреждения миокарда (табл. 2). В то же время введение инсулина в конце периода ишемии приводило к уменьшению объема некроза. Другая закономерность наблюдалась при монотерапии эксенатидом: препарат проявлял выраженный положительный эффект при введении за 1,5 часа до ишемии, уменьшая зону некроза в 2,2 раза и не оказывая положительного действия при введении перед РП. При совместном применении препаратов зона ишемии была достоверно меньше, чем при монотерапии эксенатидом до ишемии и инсулином перед РП, и в 3,2 раза меньше, чем у крыс с И/РП+СД2 без лечения.

Таблица 2

Влияние инсулина, эксенатида и их совместного применения на величину зоны некроза в миокарде, среднюю амплитуду колебаний гликемии и выживаемость крыс с экспериментальным СД2 при ишемии/реперфузии миокарда

Table 2

Effect of exenatide, insulin and their combination on the size of the myocardium necrosis zone, the average amplitude of glycemia fluctuations and survival rate of rats with experimental DM2 during myocardial ischemia/reperfusion

Группа	Соотношение зоны некроза к зоне ишемии, %	Средняя амплитуда колебаний гликемии, ммоль/л	Выживаемость, %
Контроль И/РП	32,8±6,4	4,48±0,74	83
И/РП +СД2	26,9±1,5	6,29±0,90** p< 0,05	86
И/РП+СД2+Инсулин до ишемии	26,0±2,2	7,18±1,90** p<0,05	73
И/РП+СД2+Инсулин в конце ишемии	16,3±2,2* p=0,0014	5,57±1,32	80
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии	12,1±1,1* p<0,0001	3,79±0,65*& p<0,02	76
И/РП+СД2+Эксенатид в конце ишемии	21,6±6,5	3,60±0,65*& p<0,02	75
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии+ Инсулин в конце ишемии	8,3±0,8*# p=0,0226# p<0,0001* p=0,0002 [§]	3,00±0,42*& p<0,001	100

Примечание: * – по сравнению с группой И/РП+СД2; ** – по сравнению с группой И/РП; # – по сравнению с группой И/РП+Эксенатид до ишемии; [§] – по сравнению с группой Инсулин в конце ишемии; & – по сравнению с группой И/РП+СД2+Инсулин до ишемии.

Выживаемость животных в ходе эксперимента в контрольной и опытных группах достоверно не различались (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в данных экспериментальных условиях эксенатид проявляет выраженную кардиопротекторную активность и уменьшает вариабельность гликемии, а инсулин оказывает доминирующее сахароснижающее действие, сопровождающееся высокой вероятностью развития гипогликемии. Это дало основание предполагать, что при сочетанной патологии И/РП и СД2 максимальный терапевтический эффект может быть получен при совместном использовании препаратов, что и было показано в ходе эксперимента.

Полученные нами результаты подтверждают продемонстрированные в более ранних исследованиях данные о кардиопротективном эффекте аГПП1 [15]. Такое действие может быть опосредовано через стимуляцию секреции инсулина и включает в себя кардиопротективные механизмы инсулинотерапии [9]. Однако аГПП1, обладая положительными свойствами инсулинотерапии, снижает риск указанных выше ее осложнений [15, 21]. Как известно, при СД2 эндотелиальная дисфункция приводит к гиперплазии интимы, что создает основу для прогрессии атеросклероза. В других исследованиях аГПП1 активировали аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу в эндотелиоцитах, что стимулировало функцию eNOS и, напротив, ингибировало активацию NF-κB, который необходим для транскрипции молекул адгезии.

Кроме того, влияние аГПП1 на оксидативный стресс реализуется через повышение активности транскрипционного фактора Nrf2, который регулирует экспрессию генов некоторых антиоксидантных ферментов, таких как гемоксигеназа-1, что защищает клетку от окислительного стресса [24].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение как монотерапии эксенатидом, так и его комбинации с инсулином уменьшает зону некроза в миокарде. Наименьшая зона некроза наблюдалась в группе животных, у которых введение эксенатида было начато до индукции ишемии, а также в группе комбинированной терапии. Вероятно, имеет место влияние скорости развертывания эффектов препарата, таким образом более ранняя терапия аГПП1 будет оказывать наибольший положительный эффект. У групп животных, получавших инсулин, мы обнаружили существенные различия в эффекте, в зависимости от того, вводился препарат до развития ишемии или на фоне ее развития. Отношение зоны некроза к зоне ишемии оказалось наихудшим в группе, где инсулин вводили до индукции ишемии, что подтверждает большую эффективность существующих протоколов по ведению пациентов с СД2 на инсулинотерапии во время ИМ [22].

Как было указано выше, в нашей работе мы оценивали вариабельность гликемии, так как доказано, что именно неполноценный контроль этого показателя ухудшает прогноз при ИМ и СД2 [23]. Полученные нами результаты демонстрируют, что монотерапия инсулином характеризуется высокой

вариабельностью гликемии, в то время как эксенатид вызывает снижение концентрации глюкозы крови до его тощакового значения. Но при этом, как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние аГПП1 на секрецию инсулина по механизму обратной связи прекращается. Помимо этого, аГПП1 посредством глюкозозависимого механизма подавляет секрецию глюкагона панкреатическими α -клетками [21]. Таким образом, клинически важным является то, что аГПП1 не может вызывать выраженную гипогликемию [21]. На основании полученных данных можно заключить, что независимо от времени введения и от комбинации с другими препаратами эксенатид уменьшает вариабельность гликемии. Таким образом, моно- или комбинированная терапия аГПП-1 в острый период ИМ при СД2 будет улучшать прогноз, в том числе за счет уменьшения вариабельности гликемии. Кроме того, имеющиеся в литературе данные [21] свидетельствуют и о большом количестве негликемических эффектов данной группы препаратов, обеспечивающих повышение устойчивости миокарда к ишемическому повреждению, что делает их перспективными кандидатами на использование у пациентов с СД2, как с высоким риском ИМ, так и переносящих ИМ.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов./ The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №3. – С. 204–221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the register of diabetes mellitus on 01.01.2021 // Diabetes mellitus. 2021;24(3):204–221. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM12759.
2. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Drussels: International diabetes Federation, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en> (accessed: 21.05.2023).
3. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 43–47. [Zhernakova YuV, Chazova IE. Management of cardiovascular risks in patients with diabetes mellitus // Systemic hypertension. 2016;13(3):43–47. (In Russ.).]
4. Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Рос. кардиол. журн. – 2017. – № 9. – С. 99–103. [The possibilities of reducing cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus // Russ J Cardiol. 2017;(9):99–103. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-99-103.
5. Алексеева М.А., Асымбекова Э.У. Острый коронарный синдром при сахарном диабете // Клин. физиол. кровообращения. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 162–168. [Aleksееva MA, Asymbekova EU. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus // Clin Physiol Circ. 2018;15(3):162–168. (In Russ.).] Doi: 10.24022/1814-6910-2018-15-3-162-168.
6. Alonso N, Moliner P, Mauricio PD. Pathogenesis, clinical features and treatment of diabetic cardiomyopathy // Adv Exp Med Biol. 2018;1067:197–217. Doi: 10.1007/5584_2017_105.
7. Тоиров А.Э., Таишкенбаева Э.Н. Особенности течения инфаркта миокарда ассоциированного с сахарным диабетом 2 типа // Вопросы науки и образования. – 2019. – Т. 77, № 28. – С. 34–45. [Toirov AE, Tashkent'baeva EN. Features of the course of myocardial infarction associated with type 2 diabetes mellitus (literature review) // Issues of science and education. 2019;77(28):34–45. (In Russ.).]
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA on behalf of the American Diabetes. Improving Care and promoting health in populations: Standards of care in diabetes // Diabetes Care. 2023;46(1):10–18. Doi: 10.2337/dc23-S001.
9. Руюткина Л.А. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром коронарном синдроме // Мед. совет. – 2016. – № 4. – С. 100–109. [Ruyatkina LA. Problems of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with acute coronary syndrome // Medical Advice. 2016;(4):100–109. (In Russ.).]
10. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) // Mol Metab. 2019;30:72–130. Doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
11. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of 2 diabetes-state-of-the-art // Mol Metab. 2021;46:101–102. Doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
12. Chang G, Zhang D, Yu H, Zhang P, Wang Y, Zheng, A, Qin Sh. Cardioprotective effects of exenatide against oxidative stress-induced injury // Int J Mol Med. 2013;32(5):1011–1020. Doi: 10.3892/ijmm.2013.1475.
13. Oh YS, Jun HS. Effects of glucagon-like peptide-1 on oxidative stress and Nrf2 signaling // Int J Mol Sci. 2017;19(1):26. Doi: 10.3390/ijms19010026.
14. Batran R, Almutairi M, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor mediated control of cardiac energy metabolism // Peptides. 2018;100:94–100. Doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.005.
15. Lee KH, Ha SJ, Woo J-S, Lee G-J, Lee S-R, Kim JW, Park HK, Kim W. Exenatide prevents morphological and structural changes of mitochondria following ischaemia-reperfusion injury // Heart Lung Circ. 2017;26(5):519–523. Doi: 10.1016/j.hlc.2016.08.007.
16. Garcia Del Blanco B, Otaegui I, Rodriguez-Palmares JF, Bayes-Genis A, Fernandez-Nofrerias E. Effect of combination therapy with remote ischemic conditioning and exenatide on the myocardial infarct size: a two-by-two factorial randomized trial (COMBAT-MI) // Basic Res Cardiol. 2021;116(1):4. Doi: 10.1007/s00395-021-00842-2.
17. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс // Трансляционная мед. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 44–55. [Bayrasheva VK, Babenko AYU., Dmitriev YuV. A new model of type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in rats // Translational med. 2016;3(4):44–55. (In Russ.).] Doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55.
18. Кравчук Е.Н., Гринева Е.Н., Смолина Н.А. и др. Влияние метформина на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии при сахарном диабете 2 типа в эксперименте и клинической практике // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 81–87. [Kravchuk EN, Grineva EN, Smolina NA, Hudjakov AA, Galagudza MM. The effect of metformin on myocardial resistance to ischemia-reperfusion in type 2 diabetes mellitus in experiment and clinical practice // Regional blood circulation

and microcirculation. 2013;12(4):81–87. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2013-12-4-81-87.

19. Русанов А.Н., Родионова Т.И. Компьютерные программы и мобильные приложения для оценки вариабельности гликемии: актуальные разработки и перспективы развития // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 90. [Rusanov AN, Rodionova TI. Computer programs and mobile applications for assessing glycemic variability: current developments and development prospects // Modern problems of science and education. 2021;(4):90. (In Russ.)). Doi: 10.17513/spno.31002.

20. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В. и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» // Сахарный диабет. – 2019. – № 22. – С. 281–288. [Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, Mayorov AY, Markova TN, Demidov NA, Koteschkova OM, Laptev DN, Vitebsk AV. Resolution on the results of the first working meeting of the Scientific Advisory Council on «Actual problems of glycemic variability as a new criteria of glycemic control and safety of diabetes mellitus therapy» // Diabetes mellitus. 2019;(22):281–288. (In Russ.)). Doi: 10.14341/DM10227.

21. Ye Y, Qian J, Castillo AC, Ling Sh, Ye H, Perez-Polo JR, Bajaj M, Birnbaum Y. Phosphodiesterase-3 inhibition augments the myocardial infarct size-limiting effects of exenatide in mice with type 2 diabetes // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;304(1):131–141. Doi: 10.1152/ajpheart.00609.2012.

22. Министерство здравоохранения РФ. Алогитмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 10-й выпуск, доп. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – М.; 2021. – С. 92–97. [Ministry of Health of the Russian Federation. Alogythms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th ed / eds by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. Moscow, 2021:92–97. (In Russ.)).

23. Siegelar KL, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction.

A reanalysis of the HEART2D study // Diabetes Care. 2011; 34(4):855–857. Doi: 10.2337/dc10-1684.

24. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, Leontsinis I, Tousoulis D, Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update // Hellenic J Cardiol. 2019; 60(6):347–351. Doi: 10.1016/j.hjc.2018.11.008.

Информация об авторах

Зыков Владислав Анатольевич – соискатель ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zikov247bnp@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4399-0054.

Крылова Ирина Борисовна – старший научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irinakrylova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7079-3152.

Тучина Таисия Павловна – младший научный сотрудник, НИЛ диabetологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tayka_91@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0994-8650.

Галагузда Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

Authors information

Zykov Vladislav A. – MD applicant, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zikov247bnp@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4399-0054.

Krylova Irina B. – Senior Staff Scientist of the Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irinakrylova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7079-3152.

Tuchina Taisiia P. – Junior Researcher of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tayka_91@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0994-8650.

Galagudza Mikhail M. – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences; MD, Director of the Institute of Experimental Medicine; Chief Researcher of the Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism; Head of the Department of Pathology of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.