

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-57-63

СИМАНЕНКОВА А. В.¹, МАКАРОВА М. Н.¹, ВАСИНА Л. В.^{1, 2},
БУТОМО М. И.¹, ДОРА С. В.¹, ШЛЯХТО Е. В.^{1, 2}

Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 уменьшает дисфункцию эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.01.18; принята к печати 25.03.18

Резюме

Цель – оценить эндотелиопротективное действие лираглутида (ЛИР).

Материал и методы. У пациентов с СД 2-го типа с HbA1C 7,5–9,0 % 3 месяца титровалась доза метформина (МЕТ). Пациенты с HbA1C до 7,5 % стали группой 1 (МЕТ), более 7,5 % – группой 2 (МЕТ+ЛИР). Исходно, через 3, 6 и 9 месяцев определялся тканевой активатор плазминогена (t-РА), ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), эндотелин-1 (Э) крови.

Результаты. РАI-1 был повышен в обеих группах и снижался. t-РА был в норме. Э был повышен исходно только в группе 2. Э в группе 1 в целом был в норме, но повышался при нарастании гликемии. В группе 2 Э снижался при нарастании и снижении гликемии.

Выводы. Улучшение контроля гликемии уменьшает дисфункцию эндотелия. ЛИР улучшает вазомоторную функцию эндотелия, независимо от влияния на гликемию.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, лираглутид

Для цитирования: Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В., Бутомо М. И., Дора С. В., Шляхто Е. В. Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 уменьшает дисфункцию эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(2): 59–65. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-57-63

UDC 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-57-63

SIMANENKOVA A. V.¹, MAKAROVA M. N.¹, VASINA L. V.^{1, 2},
BUTOMO M. I.¹, DORA S. V.¹, SHLYAKHTO E. V.^{1, 2}

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist diminishes endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University»
Saint-Petersburg, Russia

197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8

² Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Saint-Petersburg, Russia

197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2

e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Received 29.01.18; accepted 25.03.18.

Summary

Objective. To evaluate liraglutide (LIR) endothelial protective action.

Material and methods. Type 2 diabetic patients with HbA1C 7.5–9.0 % had metformin (MET) dose titrated for 3 months. Patients with HbA1C less than 7.5 % comprised group 1 (MET), more than 7.5 % – group 2 (MET+LIR). Blood concentrations of tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), endothelin-1 (E) were evaluated at baseline, in 3, 6 and 9 months.

Results. PAI-1 was increased in both groups and gradually decreased. T-PA was normal. E was primarily increased only in group 2. E was normal in group 1 in general, but enlarged with glycaemia increase. E decreased in group 2 with glycaemia improvement and worsening.

Conclusions. Glycaemia control improvement decreases endothelial dysfunction. LIR improves vasomotor endothelial function, independently on its influence on glycaemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide

For citation: Simanenkov A. V., Makarova M. N., Vasina L. V., Butomo M. I., Dora S. V., Shlyakhto E. V. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist diminishes endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(2):59–65. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-57-63

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа остается одной из ключевых проблем современного здравоохранения. По данным Атласа Международной диабетической федерации 2017 г., в мире насчитывается до 425 млн больных СД, а в России – более 8 млн [7].

Особую проблему представляют собой хронические осложнения СД, такие как нефропатия, нейропатия, ретинопатия, хроническое нарушение мозгового кровообращения. Известно, что в основе всех перечисленных осложнений СД лежит дисфункция эндотелия. Коррекция эндотелиальной дисфункции у этой когорты больных могла бы стать эффективным способом первичной и вторичной профилактики данных состояний. Поэтому поиск препаратов, положительно воздействующих на углеводный обмен и способных оказывать дополнительное эндотелиопротективное действие, является весьма перспективным.

В последние годы высокую эффективность в терапии СД 2-го типа показали препараты из класса агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). В настоящее время появляется все больше сведений об ихплейотропных эффектах. В ряде работ установлено кардиопротективное действие инкретиномиметиков на экспериментальных моделях *in vivo* и *ex vivo* [3, 5, 11], которое проявляется в уменьшении размера инфаркта, улучшении параметров пост-ишемической гемодинамики, а также потребления глюкозы миокардом [3]. Агонисты рецептора ГПП-1 оказывают кардиопротективный эффект у больных без СД 2-го типа, страдающих ишемической болезнью сердца [10, 12]. Кроме того, имеются отдельные экспериментальные данные о нейропротективном эффекте данной группы препаратов при ишемии головного мозга [4, 9, 14], в случае введения их как до, так и после моделирования ишемического инсульта.

Сведения о защитном действии агонистов рецептора ГПП-1 в отношении эндотелия сосудов крайне скудны. В то же время специфические рецепторы ГПП-1 экспрессируются и на поверхности эндотелиоцитов [8], что может создавать предпосылки для реализации эндотелиопротективного действия этих препаратов. Имеются единичные сведения о потенциальном эндотелиопротективном эффекте данного препарата [6, 16], однако комплексного изучения его влияния на вазомоторную и гемостатическую функции эндотелия ранее не производилось.

Целью исследования стала оценка защитного действия лираглутида на вазомоторную и гемостатическую функции эндотелия и выявление его связи с коррекцией углеводного обмена.

Материал и методы исследования

Критерии включения и невключения. В исследование были включены мужчины и женщины от 45 до 75 лет с СД 2-го типа (n=64) с неудовлетворительным контролем гликемии (гликированный гемоглобин (HbA1C) от 7,5 до 9,0 %) на фоне монотерапии метформином (МЕТ) до 2000 мг/сут. Все пациенты получали эффективную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию в течение не менее 3 месяцев до начала данного проекта. В исследование не были включены пациенты с какими-либо сопутствующими патологиями, кроме гипертонической болезни и дислипидемии. Пациенты с ишемической болезнью сердца, в том числе безболевой ишемией миокарда, исключались из исследования.

Дизайн исследования. На момент включения в исследование все пациенты объединялись в общую группу. В течение 3 месяцев у всех больных проводилась титрация дозы метформина (МЕТ) либо до достижения удовлетворительного контроля гликемии, либо до максимальной дозы метформина – 3000 мг/сут. Через 3 месяца пациенты, достигшие показателя гликированного гемоглобина (HbA1C) менее 7,5 %, были включены в группу 1 – у них монотерапия МЕТ была продолжена еще на 6 месяцев. Больным, имевшим через 3 месяца HbA1C более 7,5 %, к терапии МЕТ был добавлен лираглутид (ЛИР) (Виктоза, «Ново Нордиск», Дания) на последующие 6 месяцев, и они были включены в группу 2. Через 6 и 9 месяцев от начала исследования производилось повторное определение HbA1C.

Исходно через 3, 6 и 9 месяцев от начала проекта выполнялся анализ крови на эндотелин-1 как маркер вазомоторной функции эндотелия, на тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) как показатели гемостатической функции. Концентрация эндотелина-1 (big endothelin-1) определялась в цитратной плазме при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA kit, Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия), уровень антигенов t-PA и PAI-1 оценивался в ЭДТА-плазме при помощи ИФА (ELISA kit, Technozym, Technoclone GmbH, Австрия).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета «IBM SPSS Statistics-22» (IBM, США) и «Statistica-10» (Statsoft, США). Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Крускала–Уоллеса и Манна–Уитни для независимых выборок, с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна). Значимость различий внутри одной

группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate (FDR). Все показатели представлены в виде «медиана (25 %; 75 %)». Значения P меньше 0,05 рассматривались как значимые.

Соблюдение этических требований. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно в исследование были включены 64 пациента, 27 мужчин и 37 женщин, однако 12 больных выбыли из исследования по собственному желанию; таким образом, в окончательный анализ были включены данные, полученные от 52 пациентов.

Клинико-лабораторные характеристики пациентов будущих групп 1 и 2 приведена в табл. 1.

Через 3 месяца титрации дозы МЕТ 28 пациентов достигли уровня HbA1C менее 7,5 % (6,75 (6,3; 7,2) %), которые составили группу 1 – данная группа продолжила получать монотерапию МЕТ. 24 человека через 3 месяца наблюдения имели HbA1C более 7,5 % (8,2 (7,68; 8,68) %), и они были включены в группу 2 – к терапии МЕТ был добавлен ЛИР.

Через 6 месяцев от начала проекта у пациентов группы 1 сохранялся удовлетворительный контроль гликемии, HbA1C составлял 6,89 (6,45; 7,5) %. В группе 2 через 6 месяцев, на фоне добавления к терапии ЛИР, в целом наблюдалось улучшение гликемического профиля, HbA1C составил 7,9 (7,65; 8,4) %. У 1 пациентки наблюдалась отрицательная динамика: произошло нарастание уровня HbA1C с 7,4 до 8,4 %. Эта пациентка прекратила дальнейшее участие в исследовании.

Таблица 1

Характеристика пациентов будущих групп 1 и 2 (исходно)

Table 1

Characteristic of patients from future groups 1 and 2 (baseline)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Достоверность различий, p
<i>Клинические характеристики</i>			
Возраст, лет	56,0 (49,25; 66,0)	57,0 (54,75; 63,25)	0,430
Пол:			
мужской	14 (50 %)	5 (20,8 %)	0,044
женский	14 (50 %)	19 (79,2 %)	
Масса тела, кг	88,0 (74,0; 118,0)	103,0 (73,5; 140,5)	0,527
<i>Анамнестические характеристики</i>			
Длительность анамнеза СД, лет	1,75 (0,0; 5,25)	10,0 (8,0; 15,0)	0,000
Длительность анамнеза ГБ, лет	10,0 (2,0; 20,75)	10,0 (2,0; 26,0)	0,819
Наследственность по СД:			
отягощена	6 (21,4 %)	13 (54,2 %)	0,021
не отягощена	22 (78,6 %)	11 (45,8 %)	
Наследственность по ССЗ			
отягощена	16 (57,1 %)	17 (70,8 %)	0,391
не отягощена	12 (42,9 %)	7 (29,2 %)	
Курение:			
да	6 (21,4 %)	6 (25,0 %)	1,000
нет	22 (78,6 %)	18 (75,0 %)	
Сопутствующая терапия:			
иАПФ	14 (50,0 %)	10 (41,7 %)	0,762
сартаны	7 (25,0 %)	8 (33,3 %)	0,532
диуретики	9 (32,1 %)	11 (45,8 %)	0,363
блокаторы кальциевых каналов	12 (42,9 %)	9 (37,5 %)	0,771
статины	12 (42,9 %)	12 (50 %)	0,556
<i>Лабораторные характеристики</i>			
Гликированный гемоглобин, %	8,4 (7,5; 9,0)	7,8 (7,54; 8,7)	0,471

Примечание: СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Через 9 месяцев наблюдения в группе 1 в целом сохранялся удовлетворительный контроль гликемии, и уровень HbA1C составлял 6,95 (6,5; 7,75) %. При этом у 25 пациентов HbA1C по-прежнему не превышал установленного целевого уровня менее 7,5 % (6,7 (6,2; 7,0) %). У 3 пациентов наблюдалось ухудшение гликемического профиля, что отражалось в нарастании концентрации HbA1C с 7,5 (6,3; 7,5) % до 8,2 (7,6; 8,7) %.

В группе 2 через 9 месяцев не наблюдалось достоверного изменения концентрации HbA1C (7,7 (7,2; 8,2) %). При этом у 18 человек имела место положительная динамика на фоне комбинированной терапии МЕТ+ЛИР, уровень HbA1C составил 7,35 (6,43; 7,75) %. Однако у 5 пациентов наблюдалась отрицательная динамика: у них концентрация HbA1C через 9 месяцев составляла 8,1 (7,75; 8,6) %.

Исходный уровень и динамика маркеров эндотелиальной дисфункции. Мы провели ретроспективный анализ некоторых исходных показателей у пациентов, которые будут впоследствии разделены на группы 1 и 2, с целью выявления различий, которые могли бы стать основой раннего выбора лечения.

Так, исходный уровень PAI-1 был выше нормы в группах 1 и 2 и составил 48,79 (32,96; 96,2) и 87,3 (71,75; 108,93) нг/мл соответственно ($p=0,028$).

Уровень эндотелина-1 был исходно достоверно ниже у пациентов группы 1, по сравнению с таковым у пациентов группы 2 (0,74 (0,28; 1,23) и 2,14 (0,73; 3,23) пмоль/л соответственно ($p=0,045$)). Различий в исходном уровне t-РА между группами 1 и 2 не было – 5,26 (3,39; 6,07) и 5,16 (4,19; 7,7) нг/мл соответственно.

При этом важно отметить, что не было выявлено корреляционной связи между концентрацией указанных маркеров дисфункции эндотелия и длительностью анамнеза СД, а также уровнем HbA1C.

В течение всего периода наблюдения концентрация t-РА оставалась в пределах референсных значений как в группе 1, так и в группе 2 (табл. 2).

Уровень PAI-1 достоверно снизился в группе 1 через 3 месяца. В дальнейшем (через 6 и 9 месяцев наблюдения) данный показатель не имел достоверной динамики, оставаясь на верхней границе нормы. В группе 2 через 3 месяца, на фоне улучшения контроля гликемии, концентрация PAI-1 достоверно уменьшилась, однако не достигла нормальных значений. Через 6 месяцев в группе 2, на фоне добавления

к терапии ЛИР, PAI-1 имел тенденцию к дальнейшему снижению, однако по-прежнему превышал нормальные значения. Через 9 месяцев наблюдения показатель не имел достоверной динамики (табл. 3).

Концентрация эндотелина-1 в группе 1, исходно не выходящая за пределы референсного интервала, через 3 месяца по-прежнему оставалась в пределах нормальных значений. Через 6 и 9 месяцев в группе 1 в целом данный показатель не претерпевал достоверных изменений. В то же время через 9 месяцев у 3 больных группы 1, имевших ухудшение гликемического профиля, наблюдалось достоверное нарастание концентрации эндотелина-1. У пациентов группы 2 через 3 месяца, на фоне улучшения контроля гликемии, произошло снижение уровня эндотелина-1, показатель достиг нормы и оставался в ее пределах в течение последующего времени исследования. Необходимо отметить, что через 9 месяцев концентрация эндотелина-1 не различалась, как у пациентов группы 2, имевших стойко удовлетворительный контроль гликемии, так и у 5 больных, у которых отмечалось ухудшение показателей углеводного обмена (табл. 4).

Известно, что СД 2-го типа является заболеванием, облигатно сопровождающимся нарушением функционального состояния сосудистого эндотелия. В то же время до сих пор не определено, какой вариант дисфункции эндотелия превалирует у данной категории больных, страдает преимущественно вазомоторная или гемостатическая функция.

Так, различными авторами были получены противоречивые сведения о взаимосвязи уровня эндотелина-1, как одного из ключевых вазоконстрикторных факторов, со степенью контроля гликемии, длительностью заболевания, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. J. G. Schneider et al. показали, что эндотелин-1 у пациентов с СД 1-го и 2-го типа выше, чем у здоровых людей. При этом авторы выявили слабую корреляцию между уровнем данного маркера и гликемическим контролем [15]. М. Vicente et al. не только показали, что уровень эндотелина-1 выше у больных с СД, по сравнению со здоровыми людьми, но также отметили, что у пациентов с СД, имевших проявления микроангиопатии, данный маркер был выше, чем у пациентов без проявлений микроангиопатии [17]. Показано, что концентрация эндотелина-1 коррелирует с выраженностью альбуминурии у больных СД 2-го типа [18].

В другом исследовании не было обнаружено различий в концентрации эндотелина-1 между больными СД 2-го типа и здоровыми лицами, однако у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующими ишемическими повреждениями внутренних органов (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения) уровень эндотелина-1 был выше, чем у пациентов с СД 2-го типа без атеросклеротических проявлений. Авторами не было обнаруже-

Таблица 2

Динамика концентрации t-РА, нг/мл

Table 2

Dynamics of t-PA concentration, ng/ml

Группа	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев
1-я	5,26 (3,39; 6,07)	3,0 (2,37; 5,05)**	3,29 (2,58; 4,43)	3,25 (2,08; 4,78)
2-я	5,16 (4,19; 7,7)	4,68 (2,77; 5,49)	4,2 (2,73; 6,35)	3,44 (2,81; 4,26)

Примечание: здесь и далее * – $p<0,05$ между группами 1 и 2; ** – $p<0,05$ по сравнению с предыдущим измерением.

но корреляции между концентрацией эндотелина-1 и уровнем HbA1C, глюкозы крови, индексом массы тела и возрастом. Полученные данные позволили предположить, что при СД 2-го типа эндотелин-1 не является ранним и чувствительным маркером сосудистого поражения. В то же время повышенный уровень эндотелина-1 может отражать наличие значимого, однако клинически не манифестного ишемического поражения органов [13]. В нашем исследовании мы выявили повышенный уровень эндотелина-1 у тех пациентов, которые в дальнейшем не достигли удовлетворительного контроля гликемии на фоне трехмесячной монотерапии МЕТ. В то же время концентрация эндотелина-1 у пациентов, имевших хороший ответ на монотерапию МЕТ, не отличалась от таковой у здоровых лиц. Мы не выявили корреляции между уровнем данного маркера дисфункции эндотелия и длительностью СД 2-го типа и/или контролем гликемии на момент начала исследования, что позволяет рассматривать его в качестве самостоятельного предиктора возможности или невозможности достижения эугликемии на фоне приема только МЕТ.

В ходе нашего исследования мы обнаружили, что концентрация эндотелина-1 находилась в пределах нормы в течение всего времени наблюдения у пациентов группы 1, имевших стойко удовлетворительный контроль гликемии. При этом у больных группы 1, с ухудшением гликемического профиля через 9 месяцев, уровень эндотелина-1 достоверно увеличился. Это позволило нам предположить, что МЕТ не обладает самостоятельным защитным действием в отношении вазомоторной функции эндотелия, и колебания эндотелина-1 происходят в зависимости от изменений гликемического профиля. В то же время добавление к терапии ЛИР в группе 2 привело к нормализации концентрации эндотелина-1, причем описанный эффект наблюдался как у пациентов, имевших положительную динамику в отношении контроля гликемии, так и у больных с ухудшением гликемического профиля через 9 месяцев наблюдения. Этот феномен свидетельствует в пользу наличия у ЛИР самостоятельного эндотелиопротективного действия, не связанного с влиянием препарата на углеводный обмен.

Помимо выявления нарушений вазомоторной функции эндотелия, нам удалось также обнаружить

Таблица 3				
Динамика концентрации PAI-1, нг/мл				
Table 3				
Dynamics of PAI-1 concentration, ng/ml				
Группа	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев
1-я	48,79 (32,96; 96,2)	43,03 (27,75; 50,5)**	43,24 (29,29; 54,76)	44,71 (26,87; 51,29)
2-я	87,3 (75,75; 108,93)*	64,37 (45,94; 71,7)* **	52,74 (45,94; 68,12)*	57,66 (42,87; 60,48)

изменения в показателях гемостатической функции. Так, уровень PAI-1 превышал границы нормы у всех больных СД 2-го типа. Подобные результаты были описаны в ряде работ зарубежных авторов. Было показано, что активность PAI-1 выше у лиц с сочетанием СД 2-го типа и метаболического синдрома, а также у лиц с метаболическим синдромом без СД, по сравнению со здоровыми людьми [2]. Рядом авторов была выявлена корреляция между концентрацией PAI-1 и осложнениями СД. Так, концентрация PAI-1 была выше у пациентов с СД, имеющих микрососудистые осложнения, по сравнению с пациентами с СД без осложнений [1], и повышенный уровень PAI-1, наряду с повышенным систолическим артериальным давлением, длительностью СД, семейным анамнезом СД 2-го типа, был ассоциирован с терминальной стадией диабетической пролиферативной ретинопатии [19].

Нами обнаружен повышенный уровень PAI-1 у всех пациентов с СД 2-го типа, причем в исследовании не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД. Аналогично изменениям, описанным выше для эндотелина-1, уровень PAI-1 был выше у тех пациентов, которые не достигли через 3 месяца монотерапии МЕТ нормализации гликемического профиля. При этом концентрация PAI-1 в нашем исследовании не коррелировала ни с длительностью анамнеза СД, ни с уровнем HbA1C, что позволяет рассматривать данный маркер как второй самостоятельный предиктор невозможности достижения эугликемии на монотерапии МЕТ. Мы предполагаем, что обнаружение у пациентов с СД 2-го типа высоких концентраций эндотелина-1 и PAI-1 диктует необходимость не только ранней интенсификации сахароснижающей терапии, но также включения в нее препаратов, обладающих потенциальными эндотелиопротективными свойствами, какие были обнаруже-

Таблица 4					
Динамика концентрации эндотелина-1, пмоль/л					
Table 4					
Dynamics of endothelin-1 concentration, pmol/L					
Группа	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	
				динамика «+»	динамика «-»
1-я	0,74 (0,28; 1,23)	0,62 (0,3; 1,4)	0,29 (0,2; 0,91)	0,25 (0,18; 0,8)	0,32 (0,18; 0,49)**
2-я	2,14 (0,73; 3,23)*	0,49 (0,14; 1,07)**	0,38 (0,22; 0,7)	0,32 (0,11; 1,04)	0,19 (0,13; 0,76)

ны нами в отношении ЛИР. В ходе наблюдения PAI-1 снизился у пациентов как группы 1, так и группы 2. При этом уровень данного маркера достиг нормы в группе 1 и сохранялся повышенным в группе 2. Учитывая отсутствие выявленной корреляции PAI-1 непосредственно с концентрацией HbA1C, мы считаем, что нормализация описываемого маркера в группе 1 связана, прежде всего, с большей длительностью эугликемии и меньшей вариабельностью гликемии в этой группе. ЛИР не оказал положительного влияния на описываемый показатель. Концентрация t-РА на протяжении всего исследования находилась в пределах референсных значений, и достоверных различий между группами 1 и 2 выявлено не было.

Таким образом, мы предполагаем, что у больных СД 2-го типа гемостатическая функция эндотелия нарушается одновременно с вазомоторной. ЛИР значительно улучшает вазомоторную функцию, что не обусловлено его воздействием на углеводный обмен, в то же время достоверно не влияя на показатели гемостатической функции.

Выводы

СД 2-го типа характеризуется нарушением как вазомоторной, так и гемостатической функции эндотелия. Высокий уровень эндотелина-1 и PAI-1 у пациентов с СД 2-го типа может рассматриваться в качестве предикторов невозможности достижения удовлетворительного контроля гликемии на фоне монотерапии метформином, что требует ранней интенсификации сахароснижающей терапии с включением в нее препаратов, обладающих эндотелиопротективными свойствами. Улучшение контроля гликемии позволяет снизить выраженность дисфункции эндотелия. Лираглутид обладает самостоятельным защитным действием в отношении вазомоторной функции эндотелия, не связанным с его влиянием на гликемический профиль.

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Литература / References

1. Adly AAM, Elbarbary NS, Ismail EAR et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to diabetic microvascular complications and carotid intima media thickness. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):340-347. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.011.
2. Al-Hamodi Z, Ismail IS, Saif-Ali R et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 18;10:23. doi: 10.1186/1475-2840-10-23.
3. Bao W, Aravindhan K, Alsaid H, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One*. 2011;6(8):e23570. doi: 10.1371/journal.pone.0023570.
4. Briyal S, Gulati A. Effect of liraglutide on oxidative stress and apoptosis in rats following focal cerebral ischemia. *Critical Care Medicine*. 2012;40(12):1-328. doi: 10.1097/01.ccm.0000424416.67430.bc.

5. Dokken BB, La Bonte LR, Davis-Gorman G, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents. *Horm Metab Res*. 2011;43(5):300-3005. doi: 10.1055/s-0031-1271777.

6. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE^{-/-} mouse model. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):353-60. doi: 10.1177/1479164113481817.

7. IDF Diabetes Atlas. 8-th edition. 2017. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html> (accessed 15.03.2018).

8. Koska J. Incretins and preservation of endothelial function. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10:295-308. doi: 10.2174/187152512803530289.

9. Li PC, Liu LF, Jou MJ et al. The GLP-1 receptor agonists exendin-4 and liraglutide alleviate oxidative stress and cognitive and micturition deficits induced by middle cerebral artery occlusion in diabetic mice. *BMC Neurosci*. 2016;17(1):37. doi:10.1186/s12868-016-0272-9.

10. Lonborg JL, Vejlsstrup N, Kelbæk H et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehr309.

11. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009;58(4):975-983. doi: 10.2337/db08-1193.

12. Read PA, Khan FZ, Dutka DP. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2012;98(5):408-13. doi: 10.1136/hrt.2010.219345.

13. Sárman B, Tóth M, Somogyi A. Role of endothelin-1 in diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1998;14:171-175. doi: 10.1002/(SICI)1099-0895(199806)14:2.

14. Sato K, Kameda M, Yasuhara T et al. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):21513-21524. doi: 10.3390/ijms141121513.

15. Schneider JG, Tilly N, Hierl T et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2002;15(11):967-972. doi: 10.1016/S0895-7061(02)03060-1.

16. Shiraki A, Oyama J, Komoda H et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):375-382. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.039.

17. Vicente MRV, Alameda C, Becerra A et al. Relationship between endothelin-1 levels in diabetics with and without microangiopathy and control subjects. *Endocrine Abstracts*. 2013;32:431. doi: 10.1530/endoabs.32.P431.

18. Žeravica R, Ilincic B, Cabarkapa V et al. Plasma endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):299-304. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.024.

19. Zhong Z-L, Chen S. Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 Is Associated with End-Stage Proliferative Diabetic Retinopathy in the Northern Chinese Han Population. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:350852. doi: 10.1155/2012/350852.

Информация об авторах

Симаненкова Анна Владимировна – аспирант, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: annasimanenkova@mail.ru.

Макарова Марианна Николаевна – клинический ординатор по специальности «Эндокринология» кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: marian.inspiration@gmail.com.

Васина Любовь Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биологической химии Научно-образовательного института биомедицины, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: lubov.vasina@gmail.com.

Бутомо Мария Игоревна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики клиники НИИ сердечно-сосудистых заболеваний клиники научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: mbutomo@mail.ru.

Дора Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: doras2001@mail.ru.

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: eshlyakhto@spmu.rssi.ru.

Author information

Anna V. Simanenkova – MD, PhD student, assistant of faculty therapy department of Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, e-mail: annasimanenkova@mail.ru.

Marianna N. Makarova – MD, clinical resident in endocrinology of faculty therapy department of Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, e-mail: marian.inspiration@gmail.com.

Lubov V. Vasina – MD, PhD, head of the department of biological chemistry of Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, senior researcher of the Laboratory of Myocardial Metabolism of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: lubov.vasina@gmail.com.

Maria I. Butomo – MD, PhD, head of the department of functional diagnostics of the Research Institute of Cardiovascular diseases clinic of Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, e-mail: mbutomo@mail.ru.

Svetlana V. Dora – MD, PhD, assistant of faculty therapy department of Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, e-mail: doras2001@mail.ru.

Evgeny V. Shlyakhto – MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Sciences, head of faculty therapy department of Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, director general of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: eshlyakhto@spmu.rssi.ru.