

УДК 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-71-77

КУРКИН Д. В., БАКУЛИН Д. А., ВОЛОТОВА Е. В.,
ЛОГВИНОВА Е. О., АВДИЕНКО К. А., ТЮРЕНКОВ И. Н.

Влияние комбинации агониста рецептора GPR119 с метформином и ситаглиптином на мозговой кровоток, функциональное состояние эндотелия и уровень липидов у животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1
e-mail: strannik986@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.01.18; принята к печати 26.02.18

Резюме

Проведено изучение влияния агониста GPR119 (ZB-16) в комбинации с метформином или ситаглиптином на уровень липидов и эндотелиальную функцию у животных, содержащихся в условиях высокожировой диеты в течение 12 недель. В опытных группах средняя масса в условиях диеты увеличилась незначительно (ZB-16 и ZB-16+ситаглиптин), либо уменьшилась (метформин и ZB-16+метформин –3,3 и –9,7 % соответственно) и была значимо ниже по сравнению с контрольной (+22,8 %) ($p<0,05$). Во всех опытных группах изменения липидного спектра были менее выраженными по сравнению с контрольной. Эндотелийзависимая вазодилатация и вазоконстрикция в опытных группах была сопоставима и значимо превышала показатели в группе без лечения ($p<0,05$). Несмотря на содержание в условиях высокожировой диеты в группах, получавших гипогликемическую терапию, уровень мозгового кровотока и параметры функционального состояния эндотелия были сопоставимы с таковыми в интактной группе.

Ключевые слова: GPR119, метформин, ситаглиптин, ожирение, эндотелий, крысы

Для цитирования: Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Волотова Е. В., Логвинова Е. О., Авдиенко К. А., Тюренков И. Н. Влияние комбинации агониста рецептора GPR119 с метформином и ситаглиптином на мозговой кровоток, функциональное состояние эндотелия и уровень липидов у животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(2):73–79. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-71-77

UDC 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-71-77

KURKIN D. V., BAKULIN D. A., VOLOTOVA E. V.,
LOGVINOVA E. O., AVDIENKO K. A., TYURENKOV I. N.

Influence of novel GPR119 agonist in combination with metformin and sitagliptin on lipid profile and endothelial function in rats fed a high-fat diet

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University», Volgograd, Russia
400131, Russian Federation, Volgograd, Pl. Pavshikh Bortsov Square, 1
e-mail: strannik986@mail.ru

Received 25.01.18; accepted 26.02.18.

Summary

Aim. Study the influence of novel GPR119 agonist in combination with metformin and sitagliptin on lipid profile and endothelial function in rats fed a high-fat diet.

Methods and Results. The study was carried out on female rats with an initial weight of 305–320 g. For 12 weeks, rats fed a high-fat diet, and simultaneously started treatment with GPR119 receptor agonist – ZB-16, metformin and sitagliptin or its combinations. After 12 weeks rats were weighed and lipid profile, cerebral blood flow and endothelial function were evaluated.

Preventive administration of GPR119 agonist in combination with metformin and sitagliptin prevents weight gain, reduces the severity of lipid metabolism disorders and restores the endothelial function in rats fed a high-fat diet ($p < 0.05$).

Keywords: GPR119, metformin, sitagliptin, obesity, dyslipidemia, endothelial dysfunction

For citation: Kurkin D. V., Bakulin D. A., Volotova E. V., Logvinova E. O., Avdienko K. A., Tyurenkov I. N. Influence of novel GPR119 agonist in combination with metformin and sitagliptin on lipid profile and endothelial function in rats fed a high-fat diet. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018; 17(2): 73–79. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-71-77

Введение

Избыточный вес, ожирение и эндотелиальная дисфункция являются неотъемлемыми спутниками и ведущей причиной сердечно-сосудистых осложнений практически у всех пациентов с диагнозом сахарный диабет (СД) 2-го типа [3, 5].

В современных рекомендациях по лечению СД для пациентов с сопутствующим ожирением в дебюте заболевания отмечено предпочтительное назначение гипогликемических препаратов, которые снижают массу тела (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) и корректируют нарушения липидного обмена (бигуаниды) [4]. По ряду исследований, некоторые препараты данных групп снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений СД и проявляют прямое эндотелиопротекторное действие [2, 8, 16].

Значительное внимание последние годы привлекает система инкретинов, секреция и/или активность которых снижается по мере прогрессирования СД 2-го типа и ожирения, а их экзогенное введение или подавление физиологической деградации обеспечивают эффективное и безопасное поддержание нормогликемии, способствуют снижению выраженности эндотелиальной дисфункции, а для некоторых препаратов (лираглутид) доказана способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений СД [1, 8].

В то же время наиболее эффективные препараты, обладающие инкретинзависимым механизмом действия, а именно – агонисты рецепторов ГПП-1, являются дорогостоящими, используются только в инъекционной лекарственной форме, что делает их малодоступными для большинства пациентов и снижает приверженность к лечению. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) имеют меньшую стоимость и более удобны в применении, но их эффективность, выраженность плеiotропных эффектов уступают препаратам из группы агонистов рецепторов ГПП-1.

Повышение секреции ГПП-1 и ГИП (глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид) рассматривается как новый подход к фармакологической регуляции работы системы инкретинов, а соединения, стимулирующие их секрецию (агонисты рецептора GPR119), позиционируются как средства для моно- и комбинированной терапии СД 2-го типа [14]. Учитывая ведущую роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД, для целенаправленного поиска препаратов, снижающих риск осложнений, целесообразно на стадии экспериментальных исследований проводить оценку эндотелиопротекторного потенциала новых соединений.

В предыдущих работах было показано, что селективный агонист GPR119, соединение ZB-16 (ЗАО

«ИИХР», г. Химки, Россия) обладает выраженной гипогликемической активностью и способствует снижению массы тела животных в условиях высокожировой и калорийной диеты [7, 9]. Данное соединение является перспективным для разработки на его основе препарата для лечения СД 2-го типа в моно- и комбинированной терапии. Поскольку, с учетом имеющихся клинических данных и теоретических предпосылок, наиболее целесообразными препаратами-кандидатами для создания рациональных комбинаций с агонистами GPR119 являются метформин [10] и ингибиторы ДПП-4 [12], в данной работе была проведена оценка гипогликемического и эндотелиопротекторного действия ZB-16 в комбинации с метформином и ситаглиптином.

Цель исследования – изучить влияние агониста рецептора GPR119 – соединения ZB-16 – в комбинации с метформином или ситаглиптином на массу тела, липидный профиль и функциональное состояние эндотелия у животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты в течение 12 недель.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на беспородных крысах-самках возрастом 7–8 месяцев и начальным весом 305–320 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных "РАППОЛОВО"», Ленинградская обл., Россия). Крысы содержались по 4 особи в клетках площадью 1612 см². Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с заключением Регионального независимого этического комитета (ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»), протокол № 191-2014 от 25 февраля 2014 г.

В течение 12 недель животные содержались на высокожировой и калорийной диете [7]. Питьевая вода на протяжении всего эксперимента заменялась 10 %-м раствором фруктозы [6]. За 6 ч до взятия проб крови крыс лишали корма, а раствор фруктозы заменяли водой. Животные интактной группы получали стандартный рацион вивария – брикетированный корм ГОСТ Р 51849-2001 (ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия).

В качестве референтных препаратов и для комбинированного введения были выбраны препараты метформин (бигуаниды) и ситаглиптин (ингибиторы ДПП-4). Препараты данных групп рекомендованы для лечения СД 2-го типа в начале заболевания, а также для комбинированной терапии. Метформин рекомендован для пациентов с сопутствующим ожирением, способствует снижению дислипидемии [4] и выраженности эндотелиальной дисфункции [2], а ингибиторы ДПП-4 способны повышать эффективность агонистов GPR119, замедляя разрушение инкретинов [12]. Доза ZB-16 (1 мг/кг) выбрана как наиболее эффективная по результатам предыдущих

исследований, а дозы метформина и ситаглиптина – на основании литературных данных [11, 13].

Соединение ZB-16, препараты сравнения и их комбинации вводились животным с первого дня диеты перорально через зонд в виде водных суспензий, приготовленных *ex tempore*, из расчета 0,5 мл/100 г массы животного.

Было сформировано 7 экспериментальных групп (n=8): 1) «Интакт» (гранулированный корм ГОСТ Р51849-2001); 2) «Диета + вода» (0,5 мл/100 г); 3) «Диета + ZB-16» (1 мг/кг); 4) «Диета + метформин» (400 мг/кг); 5) «Диета + ZB-16» (1 мг/кг) + метформин (400 мг/кг); 6) «Диета + ситаглиптин» (10 мг/кг); 7) «Диета + ZB-16 (1 мг/кг) + ситаглиптин» (10 мг/кг).

Сформированные группы изначально соответствовали друг другу по средней массе животных, которая фиксировалась до и через 12 недель после перевода крыс на диету. Мозговой кровоток регистрировался у наркотизированных животных (хлоралгидрат 400 мг/кг, в/б) без вскрытия черепа, через истонченную теменную кость в проекции бассейна средней мозговой артерии с использованием полиграфа MP150 и модуля для лазер-доплеровской флоуметрии LDF100C (Biopac Systems, США). Функциональное состояние эндотелия определялось по изменению скорости мозгового кровотока в ответ на введение в хвостовую вену модификаторов синтеза оксида азота: ацетилхолин 0,001 мг/кг (Sigma Aldrich, США) и L-NAME 10 мг/кг (Sigma Aldrich, США).

Для дополнительной оценки выраженности эндотелиальной дисфункции проводился подсчет числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов. После центрифугирования (10 мин при 200 g) и осаждения в плазме тромбоцитов добавлением АДФ, подсчет клеток проводили в 2 сетках камеры Горяева, методом фазово-контрастной микроскопии, полученный результат умножали на $10^4/\text{л}$ [18].

Концентрацию общего холестерина ($\text{ХС}_{\text{общ}}$), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли в плазме крови при использовании соответствующих наборов («Витал-Диагностикс», Россия). Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле

$$\text{ЛПНП} = \text{ХС}_{\text{общ}} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ}/5 \text{ (мг/дл)}.$$

Индекс дислипидемии (ИД) рассчитывали по формуле

$$\text{ИД} = \text{ХС}_{\text{общ}} / \text{ЛПВП}.$$

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием «Prism 6». Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. В зависимости от типа распределения использовали непараметрические (критерии Краскела–Уоллиса и Дана) и параметрические методы статистического анализа (дисперсионный анализ и критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони). Данные представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го квартилей (диаграммы размаха). Значения $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе после 12 недель диеты средняя масса животных увеличилась на 22,8 %

и была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с интактной (рис. 1, а). В опытной группе, на фоне введения агониста GPR119, прирост массы тела был незначительным (+2,9 %), а в группе, получавшей метформин и комбинацию ZB-16 с метформином, масса тела уменьшилась соответственно на 3,3 и 9,7 % (рис. 1, а). В группе, получавшей ситаглиптин, наблюдался незначимо меньший, по сравнению с контрольной, прирост массы тела (+11,7 %), однако введение его в комбинации с соединением ZB-16 приводило к значимому ограничению набора веса по сравнению с контрольной группой (+0,6 %).

Через 12 недель диеты изменения липидного спектра в контрольной группе по сравнению с интактной заключались в значимом повышении содержания общего холестерина и ЛПНП, а также снижении уровня ЛПВП в плазме ($p < 0,05$) (рис. 1, б–д). У крыс, которым на протяжении 12 недель вводили ZB-16, препараты сравнения и их комбинации уровень холестерина, триглицеридов, ЛПНП был статистически значимо ниже, а ЛПВП – выше, чем в группе негативного контроля ($p < 0,05$) (рис. 1, б–д). Дислипидемический индекс у животных, получавших лечение, был также ниже ($p < 0,05$) значений контрольной группы (рис. 1, е).

У животных контрольной группы через 12 недель диеты наблюдалась тенденция к снижению скорости мозгового кровотока ($p = 0,07$), при этом во всех опытных группах мозговой кровоток был на уровне интактной группы (рис. 2, а).

На следующем этапе исследования оценивались выраженность эндотелийзависимых реакций сосудов по изменению скорости мозгового кровотока при внутривенном введении модификаторов синтеза оксида азота. В контрольной группе наблюдалось значимое уменьшение выраженности эндотелийзависимых реакций, отражающих снижение стимулированной (уменьшение реакции на введение ацетилхолина) и базальной (уменьшение реакции на введение L-NAME) продукции оксида азота ($p < 0,05$) (рис. 2, в). При этом во всех опытных группах, получавших лечение, выраженность эндотелийзависимых реакций сосудов головного мозга была на сопоставимом с интактной группой уровне. Число десквамированных эндотелиоцитов незначимо повышалось у контрольных животных ($p = 0,09$), однако в группах, получавших комбинированную терапию, данный показатель был значимо ниже ($p < 0,05$) (рис. 2, б).

Распространение метаболических заболеваний в значительной мере обусловлено потреблением высококалорийных продуктов со снижением физической активности. Развитие СД 2-го типа сопровождается формированием эндотелиальной дисфункции, которая возникает вследствие гипергликемии, а в сочетании с дислипидемией приводит к развитию атеросклероза, микро- и макроангиопатий. Эффективная профилактика эндотелиальной дисфункции и дислипидемии является ключевым звеном в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа.

Не все применяющиеся гипогликемические препараты способны снижать массу тела, улучшать

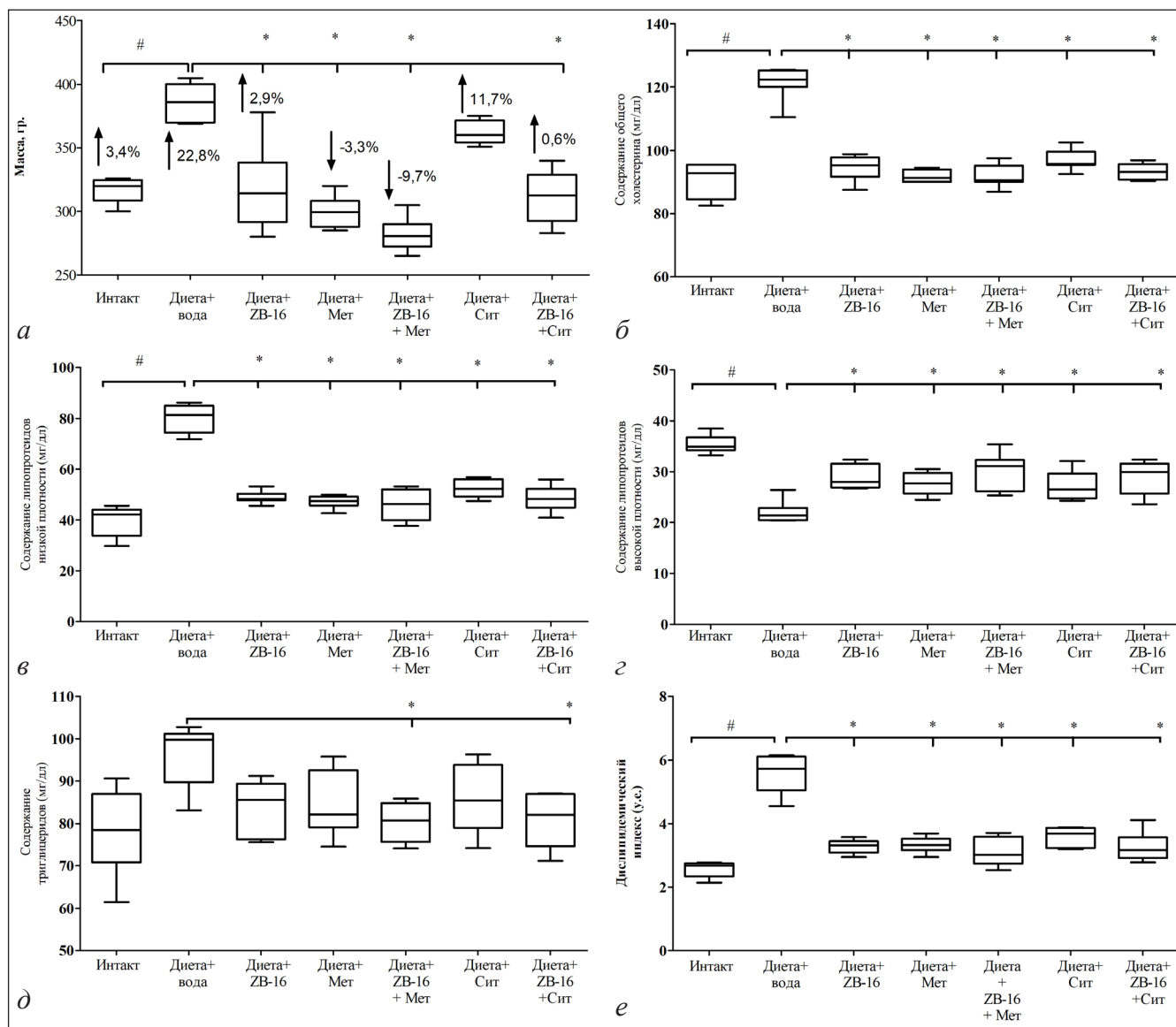


Рис. 1. Масса тела (а), содержание общего холестерина (б), ЛПНП (в), ЛПВП (г), триглицеридов (д) в плазме и дислипидемический индекс (е) у животных, содержавшихся 12 недель в условиях высокожировой и калорийной диеты: # – различия достоверны по отношению к группе «Интакт» при $p < 0,05$; * – различия достоверны по отношению к группе «Диета+вода» при $p < 0,05$; стрелками показаны изменения средней массы животных за 12 недель диеты (%)

Fig. 1. Body weight (а), total cholesterol (б), LDL (в), HDL (г), triglyceride (д) content in plasma, and dyslipidemic index (е) in rats fed a high-fat diet: # – differences are significant in relation to the “Intact” group at $p < 0,05$; * – differences are significant in relation to the group «Diet+placebo» at $p < 0,05$; The arrows indicate changes in the average weight of animals over 12 weeks of diet (%)

липидный профиль и оказывать эндотелиопозитивное действие, что необходимо учитывать при выборе препаратов или их комбинаций. Необходимо отметить, что часто лекарственная терапия назначается пациентам не в начале заболевания, а в более поздний период, когда появляется выраженная клиническая симптоматика на фоне развивающейся эндотелиальной дисфункции. При этом раннее начало лечения и использование рациональных комбинаций позволяют значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [4].

Развитие метаболических нарушений сопровождается дефектами в системе инкретинов, устранение которых является перспективным подходом при лечении метаболических заболеваний, в том числе СД 2-го типа и ожирения. Согласно клиническим

рекомендациям от 2017 г. [4], гипогликемическим препаратам с инкретиновой активностью отдается приоритет при монотерапии СД 2-го типа в дебюте заболевания и для комбинированной терапии с низким риском гипогликемии.

Использование агонистов GPR119 является одним из подходов в фармакологической регуляции секреции инкретинов. Для многих соединений данной группы установлен ряд плеiotропных эффектов, потенциально полезных при лечении метаболических заболеваний. Способность снижать массу тела в эксперименте отмечена для некоторых агонистов GPR119 (PSN632408, PSN821 и GSK2041706) [15], при этом комбинированное введение одного из агонистов с метформином, при терапии ожирения в эксперименте, значительно повышало эффективность препаратов [10].

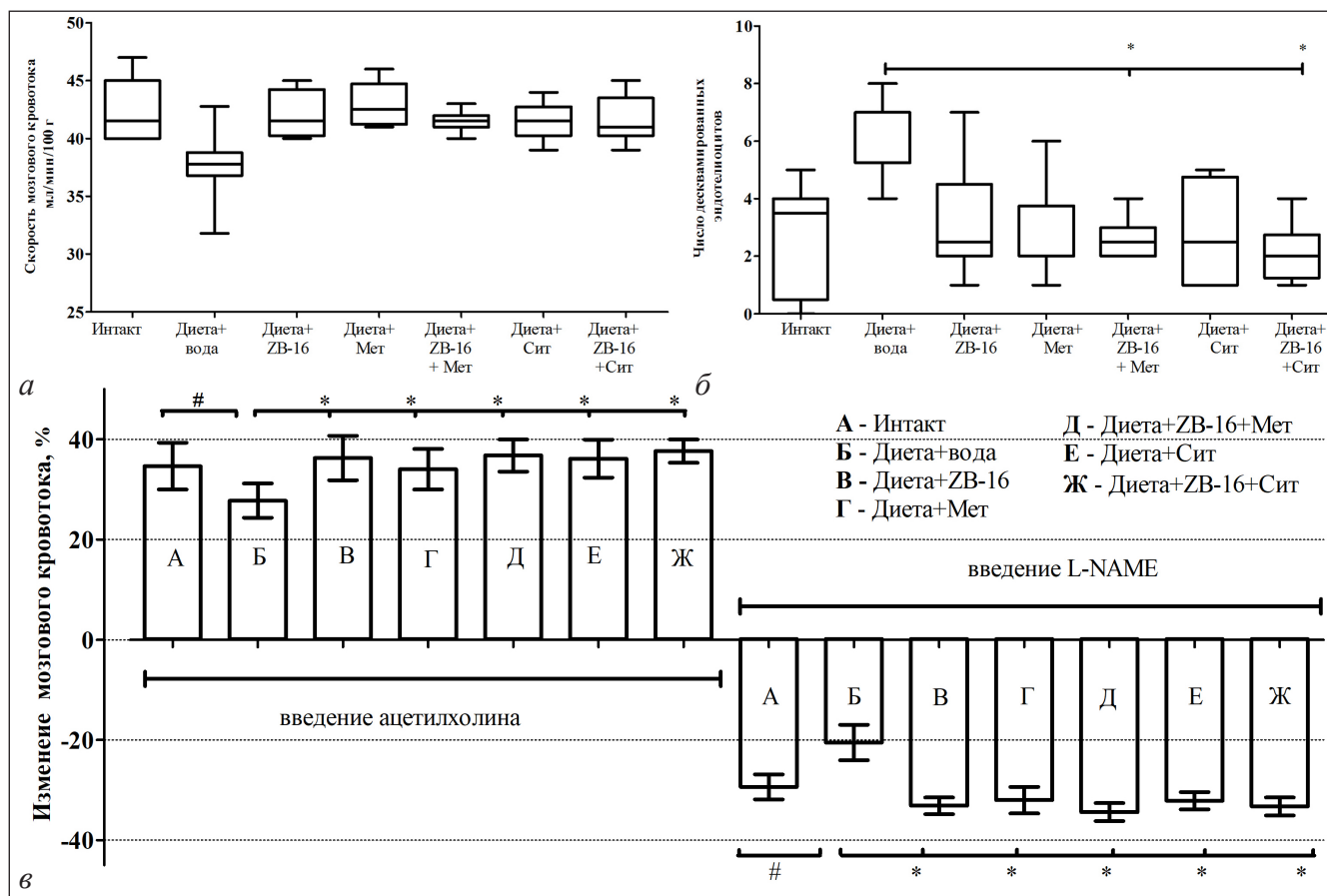


Рис. 2. Мозговой кровоток (а), число десквамированных эндотелиоцитов (б) и изменения мозгового кровотока при введении модификаторов синтеза оксида азота (в) у животных, содержавшихся в условиях высокожировой и калорийной диеты: # – различия достоверны по отношению к группе «Интакт» при $p < 0,05$; * – различия достоверны по отношению к группе «Диета+вода» при $p < 0,05$

Fig. 2. Cerebral blood flow level (a), the number of circulating (desquamated) endotheliocytes (б) and changes in cerebral blood flow after acetylcholine and L-NAME (nitric oxide synthesis modifiers) intravenous injections (в) in rats fed a high-fat diet: # – differences are significant in relation to the «Intact» group at $p < 0.05$; * – differences are significant in relation to the group «Diet+placebo» at $p < 0.05$

Противодиабетические свойства ZB-16 имеют инкретинопосредованную природу. Ранее установлено, что ZB-16 более чем в 2 раза увеличивало базальную и стимулированную введением глюкозы секрецию ГПП-1, что сопровождалось повышением концентрации инсулина и снижением уровня глюкозы у животных с экспериментальным СД [17].

В предыдущем исследовании с использованием высокожировой и калорийной пищи соединение ZB-16 начали вводить после 12 недель диеты, когда масса тела животных повысилась в среднем на 18 %. Введение агониста GPR119 приводило к снижению массы тела и незначительному снижению количества потребляемой пищи [7]. В представленном исследовании терапия начиналась одновременно с переводом животных на диету, и было выявлено, что соединение ZB-16, метформин и, более выраженно, комбинация с ZB-16+метформин предупреждают увеличение массы тела (которая либо не изменилась, либо уменьшилась) и значимо снижают потребление пищи (неопубликованные данные), что, вероятно, связано с характерным для исследуемого соединения и препаратов сравнения влиянием на аппетит и метаболизм углеводов, при этом во всех опытных группах наблюдалась нормализация липидного профиля.

Отсутствие значимых различий между вариантами проводимой терапии может быть следствием нескольких факторов: соединение ZB-16, референтные препараты и их комбинации в данном исследовании были сопоставимы по эффективности при длительности диеты 12 недель, а более продолжительное исследование позволит выявить более эффективный вариант терапии; ZB-16 и референтные препараты, при различных механизмах действия, сопоставимо влияют на липидный профиль и состояние эндотелия у животных в условиях высокожировой и калорийной диеты.

Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у животных контрольной группы позволяет предполагать снижение стимулированной и базальной продукции оксида азота, что может быть следствием уменьшения активности эндотелиальной нитрооксидсинтазы. Учитывая отсутствие статистически значимых различий в скорости локального мозгового кровотока и концентрации циркулирующих эндотелиоцитов в крови у животных интактной и контрольной групп, можно предположить, что содержание молодых животных в условиях высокожировой и калорийной диеты в течение 12 недель не привело к выраженным проявлениям эндотелиальной дисфунк-

ции, признаки которой были выявлены при проведении провокационных проб. При этом у животных всех опытных групп, получавших терапию с началом диеты, уровень мозгового кровотока и выраженность эндотелийзависимых реакций были на сопоставимом с интактной группой уровне.

Заключение

В условиях высокожировой и калорийной диеты увеличение массы тела и нарушение липидного профиля сопровождаются начальными проявлениями эндотелиальной дисфункции. Введение метформина, ZB-16 и его комбинации с метформином и ситаглиптином препятствует набору массы тела. Во всех группах, получавших терапию, наблюдалось снижение выраженности нарушений липидного обмена, а функциональное состояние эндотелия было на сопоставимом уровне с интактной группой.

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Литература / References

1. Галстян Г. Р., Каратаева Е. А., Юдович Е. А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 286–298. doi: 10.14341/dm8804. [Galstyan GR, Karataeva EA, Yudovich EA. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes treatment. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):286-298. (In Russ)].
2. Дегтярь Н. И., Герасименко Н. Д., Расин М. С. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (обзор литературы) // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 4 (48). – С. 21–25. doi: 10.22141/2224-1485.4.48.2016.76991. [Degtyar NI, Gerasimenko ND, Rasin MS. Endothelium and systemic inflammation: role of nuclear transcription factors and therapeutic possibilities (literature review). *Hypertension*. 2016;(4):21-25. (In Russ)].
3. Дедов И. И., Концевая А. В., Шестакова М. В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2016. – № 6. – С. 518–526. doi: 10.14341/DM8153. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518-527. (In Russ)].
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й вып. // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1S. – С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-212. (In Russ)]. doi: 10.14341/dm20171s8.
5. Могильницкая Л. А., Маньковский Б. Н. Повышение уровня эндотелиального моноцитактивирующего пептида-II в сыворотке крови больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 49–53. doi: 10.14341/omet2016349-53. [Mogilynitska LA, Mankovsky

BN. An elevated serum level of endothelial monocyte activating polypeptide-II in patients with arterial hypertension with and without type 2 diabetes and obesity // *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):49-53. (In Russ)].

6. Решетняк М. В., Хирмаков В. Н., Зыбина Н. Н. и др. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патологические взаимосвязи обменных нарушений. // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11. – №3 – С. 23–27. [Reshetnyak MV, Khirmanov VN, Zybina NN, et al. Fructose-fed model of the metabolic syndrome: pathogenetic relationships between metabolic disorders. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*. 2011;11(3):23-27. (In Russ)].

7. Тюренков И. Н., Куркин Д. В., Бакулин Д. А. и др. Влияние агониста рецептора GPR119 на уровень глюкозы, массу тела и потребление пищи у животных с ожирением, обусловленным высокожировой и углеводной диетой. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 1. – С. 44–49. doi: 10.14341/probl201662144-49. [Tiurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. The influence of novel GPR119 agonist on body weight, food intake and glucose metabolism in obesity rats provoked high-fat and -carbohydrate diet. *Problemy Endocrinologii*. 2016;62(1):44-49. (In Russ)].

8. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал / И. Н. Тюренков, Д. А. Бакулин, Д. В. Куркин, Е. В. Волотова // Вестн. Росс. акад. мед. наук. – 2017. – Т. 72. – № 1. – С. 66–75. doi: 10.15690/vramn732. [Tiurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV. Cardiovascular effects of incretin-based therapies and their therapeutic potential. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72(1):66-75. (In Russ)].

9. Тюренков И. Н., Куркин Д. В., Бакулин Д. А. и др. Сравнение гипогликемической активности нового агониста GPR119 и ингибитора ДПП-4 ситаглиптина // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 1. – С. 38–43. doi: 10.14341/probl201662138-43. [Tiurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. Comparing hypoglycemic activity of novel GPR119 agonist and DPP-4 inhibitor sitagliptin. *Problemy Endocrinologii*. 2016;62(1):38-43. (In Russ)].

10. Al-Barazanji K, McNulty J, Binz J et al. Synergistic Effects of a GPR119 Agonist with Metformin on Weight Loss in Diet-Induced Obese Mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(3):496-504. doi: 10.1124/jpet.115.222828.

11. Ismail TA, Soliman MM, Nassan MA. Molecular and immunohistochemical effects of metformin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2015;9(5):1921-1930. doi: 10.3892/etm.2015.2354.

12. Park YH., Choi HH., Lee DH. et al. YH18421, a novel GPR119 agonist exerts sustained glucose lowering and weight loss in diabetic mouse model. *Arch Pharm Res*. 2017;40(6):772-782. doi: 10.1007/s12272-017-0925-y.

13. Poucher SM, Cheetham S, Francis J et al. Effects of saxagliptin and sitagliptin on glycaemic control and pancreatic beta-cell mass in a streptozotocin-induced mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):918-926. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01619.x.

14. Ritter K, Buning C, Halland N et al. G protein-coupled receptor 119 (GPR119) agonists for the treatment of diabetes: recent progress and prevailing challenges. *J Med Chem*. 2016;59(8):3579-3592. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01198.

15. Shah U, Edmondson S, Szewczyk JW. Recent Advances in the Discovery of GPR119 Agonists. In: Jones RM, editors. *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes*. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2012. p. 177–214. doi: 10.1039/9781849735322-00177.

16. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic

control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84. doi: 10.1186/s12933-017-0564-0.

17. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA et al. ZB-16, a novel GPR119 agonist, relieves the severity of streptozotocin–nicotinamide induced diabetes in rats. *Frontiers in Endocrinology.* 2017. Vol. 8. № JULY. P. 1-8. doi: 10.3389/fendo.2017.00152.

18. Wu H, Chen H, Hu PC. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction. *Clin Lab.* 2007;53(5-6):285-295.

Информация об авторах

Куркин Денис Владимирович – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», e-mail: strannik986@mail.ru.

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистых средств НИИ Фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», e-mail: mbfdoc@gmail.com.

Волотова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биофармации ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», e-mail: ev.volotova@gmail.com.

Логвинова Екатерина Олеговна – соискатель кафедры фармакологии и биофармации ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», e-mail: life-d@mail.ru.

Авдиенко Ксения Андреевна – студент-исследователь ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», e-mail: avdienko.ksenya@mail.ru.

Тюреньков Иван Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», e-mail: int1943@mail.ru.

Author information

Kurkin Denis Vladimirovich – PhD, senior scientist, Cardiovascular Laboratory of the Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; e-mail: strannik986@mail.ru.

Bakulin Dmitry Aleksandrovich – PhD, senior scientist, Cardiovascular Laboratory of the Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; e-mail: mbfdoc@gmail.com.

Volotova Eelena Vladimirovna – PhD, associate professor, Department for Pharmacology and Biopharmacy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; e-mail: ev.volotova@gmail.com.

Logvinova Ekaterina Olegovna – graduate student, Department for Pharmacology and Biopharmacy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; e-mail: life-d@mail.ru.

Avdienko Kseniia Andreevna – research student, Department for Pharmacology and Biopharmacy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; e-mail: avdienko.ksenya@mail.ru.

Tyurenkov Ivan Nikolaevich – MD, PhD, Professor, head of Department for Pharmacology and Biopharmacy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; e-mail: int1943@mail.ru.