

Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал

Лекарственные препараты с инкретиновой активностью помимо выраженного гипогликемического действия вызывают как умеренное снижение артериального давления, массы жировой ткани, так и улучшение липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В некоторых клинических исследованиях добавление к терапии СД2 агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) значимо снижало риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений СД. В экспериментальных исследованиях показано, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа в условиях СД оказывают эндотелиопротективное, а при ишемически-реперфузионном поражении миокарда — кардиопротективное действие. Накопленные к настоящему времени результаты исследований (клинических и с использованием лабораторных животных) позволяют говорить о плейотропных эффектах инкретиномиметиков, в частности кардио- и эндотелиопротективных. Эти эффекты реализуются благодаря наличию рецептора к ГПП-1 на эндотелио- и кардиомиоцитах, нейронах, моноцитах и макрофагах. Также установлена связь данного рецептора с важнейшими внутриклеточными сигнальными каскадами (через активацию протеинкиназы А и В), посредством чего реализуется влияние ГПП-1 на функционирование, а также процессы апоптоза и регенерации клеток-мишеней. В обзоре представлены результаты исследований кардиоваскулярных эффектов инкретиномиметиков в терапии СД, а также предполагаемые механизмы их эндотелио- и кардиопротективного действия. Показано их влияние на функциональное состояние эндотелия, воспаление в сосудистой стенке (экспрессию молекул адгезии и провоспалительных цитокинов), а также апоптоз эндотелио- и кардиомиоцитов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, кардиопротекция, эндотелиопротекция.

(Для цитирования: Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):66–75. doi: 10.15690/vramn732)

Актуальность

По оценкам Международной диабетической федерации ((International Diabetes Federation, IDF), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн человек, больных сахарным диабетом (СД) (в том числе ~193 млн недиагностированных случаев). При сохранении текущей тенденции к 2040 г. количество людей, страдающих этим заболеванием, может достигнуть 642 млн [1]. По данным Государственного регистра больных СД, в начале 2015 г. коли-

чество больных СД в Российской Федерации составляло 4,04 млн человек: с СД 1-го типа — 340 тыс. и с СД 2-го типа — 3,7 млн [2]. По результатам национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного в 2013–2015 гг. в России, были сделаны выводы: среди взрослого населения в нашей стране распространенность предиабета составляет 19,3%, в частности СД 2-го типа (СД2) — 5,4%, т.е. около 5,9 млн человек, из которых только половина знает о своем диагнозе [3].

I.N. Tyurenkov, D.A. Bakulin, D.V. Kurkin, E.V. Volotova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies and Their Therapeutic Potential

Antidiabetic drugs with incretin activity in addition to pronounced hypoglycemic activity cause moderate reduction in blood pressure and fat mass as well as improve the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In some clinical trials the addition of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists to standart T2DM therapy leads to significantly reduce the risk of fatal and nonfatal cardiovascular complications. According to the results of many experimental studies it was shown that GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors protect endothelium in diabetic patients and protect cardiomyocytes after ischemia-reperfusion lesion.

Pleiotropic effects of GLP-1-based therapies are realized due to the presence of GLP-1-receptor in endothelial cells, cardiomyocytes, neurons, monocytes and macrophages, as well as due to the connection of the receptor with the most important intracellular signaling cascades (through activation of protein kinase A and B). Whereby GLP-1-based therapies affect the functional condition as well as processes of regeneration and apoptosis of target cells. This review presents the results of studies the cardiovascular effects of GLP-1-based therapies of diabetes. Described proposed nowadays mechanisms of endothelium protective and cardioprotective action of GLP-1 analogs that associated with the action on endothelial function, vascular wall inflammation (the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines), and apoptosis of endothelial cells and cardiomyocytes.

Key words: diabetes mellitus, incretins, GLP-1, exenatide, liraglutide, cardioprotective agents, endothelium.

(For citation: Tyurenkov IN, Bakulin DA, Kurkin DV, 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. doi: 10.15690/vramn732)

Среди пожилых людей с СД почти 2/3 летальных исходов происходят из-за сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда и др.), вероятность развития которых при наличии СД2 повышается в 2–6 раз [4]. Снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% при терапии СД2 уменьшает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 7,5% и риск возникновения других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 13% [5]. При этом добиться контроля уровня гликемии натошак — не означает значительно снизить риск развития сосудистых осложнений у пациентов [6–8], поскольку это не исключает значительного и продолжительного повышения постпрандиального уровня глюкозы с запуском соответствующих патофизиологических процессов. Отмечено, что у больных СД2 в течение нескольких часов после приема пищи с последующим повышением гликемии и триглицеридемии значимо ухудшается функциональное состояние эндотелия сосудов с повышением маркеров оксидативного стресса и воспаления, а также с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации [9]. Возникновение же эндотелиальной дисфункции при СД2 ассоциировано с ранней стадией атеросклероза и, соответственно, с началом развития сосудистых осложнений заболевания. Степень постпрандиальной гипергликемии может зависеть не только от диеты и тяжести СД2, но и от специфики назначенной сахароснижающей терапии [9], которая должна подбираться таким образом, чтобы исключить возникновение длительных и значительных подъемов уровня гликемии даже после приема пищи [7]. Гипогликемическое действие современного препарата должно усиливаться при подъеме концентрации глюкозы в крови выше физиологических значений и ослабляться при нормогликемии. Такими качествами обладают средства с инкретиновой активностью, которые не только оказывают сахароснижающее действие с повышением уровня гликемии, но и улучшают функцию бета-клеток, снижают вес тела, а по последним данным, оказывают кардио- и эндотелиопротективное действие [10–12].

Первые работы, посвященные изучению инкретинов, были начаты еще в 1906 г. Moore и соавт. предположили наличие в экстракте двенадцатиперстной кишки гормона с гипогликемическим эффектом, а La Valle в 1932 г. дал ему название «инкретин». В 1964 г. Elrick и соавт. открыли «инкретиновый эффект» — секреция большего количества инсулина при пероральном введении глюкозы по сравнению с количеством инсулина при ее внутривенном введении. Позже было подсчитано, что около 50–70% постпрандиальной секреции инсулина стимулировано инкретинами, которые вырабатываются в ответ на поступление пищи в кишечник [13].

Инкретины регулируют метаболизм углеводов путем повышения глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками, снижения моторной активности желудка, снижения аппетита и других эффектов [14]. Из ряда кишечных гормонов с инкретиноподобным действием выделяют 2 основных — глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинтропный пептид (ГИП). ГПП-1 секретируется в 2 эквивалентных по активности формах — ГПП-1(7-37) и ГПП-1(7-36)амид, который больше секретируется после еды [7].

Основная часть ГПП-1 производится L-клетками тощей и подвздошной кишки, а ГИП — K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Плазменный уровень ГПП-1 натошак находится в диапазоне 5–10 пмоль/л и увеличивается после приема пищи до 15–50 пмоль/л (период полураспада для ГПП-1 составляет 2 мин). Уровень ГИП при этом изменяется от 20–30 до 300 пмоль/л

после приема пищи, возвращаясь, как и у ГПП-1, к исходному уровню в течение 3 ч (период полураспада для ГИП составляет 5–7 мин) [7, 15].

ГПП-1 способен стимулировать глюкозозависимую секрецию инсулина, снижать секрецию глюкагона, перистальтику желудка и аппетит. ГИП также активирует секрецию инсулина, но способен стимулировать и секрецию глюкагона. При СД2 наблюдается ослабление инкретинового эффекта, что связано со снижением секреции ГПП-1 при сохранении чувствительности к нему тканей-мишеней. В то же время сохраняется продукция ГИП и его способность стимулировать секрецию глюкагона, однако нарушается его инсулинотропное действие, что и определяет меньшую заинтересованность в создании агонистов рецепторов ГИП для лечения СД [14, 16, 17].

Рецептор к ГПП-1 (ГПП-1R) принадлежит к семейству связанных с G-белком рецепторов (GPCR), который относится к классу V1 (секретинподобное семейство). Взаимодействие ГПП-1 со своим рецептором сопровождается активацией аденилатциклазы (АЦ) с последующим повышением уровня цАМФ и активацией протеинкиназы А (РКА), а также фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) с последующей активацией протеинкиназы В (РКВ, Akt), посредством чего реализуется влияние ГПП-1 на функционирование клеточ-мишеней, а также на процессы апоптоза и регенерации [18–21].

Разрушаются инкретины широко распространенным ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), который отщепляет N-терминальный дипептид от ГПП-1(7-36)амид и ГПП-1(7-37) с образованием неактивных в отношении рецепторов ГПП-1 метаболитов — ГПП-1(9-36)амид и ГПП-1(9-37). ГИП (1-42) при этом разрушается до ГИП (3-42). При этом, по данным некоторых исследований, метаболиты инкретинов обладают собственными физиологическими эффектами (табл. 1) [6, 22, 23].

Воздействие на систему инкретинов — успешный подход в лечении сахарного диабета 2-го типа

В практическую медицину внедрено два класса гипогликемических средств, влияющих на систему инкретинов, — ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, госоглиптин) и синтетические агонисты рецепторов ГПП-1, которые разделяются на прандиальные (короткого действия) с режимом дозирования 2 и 1 раз в день (эксенатид и ликсисенатид соответственно), а также непрандиальные (длительного действия) с режимом дозирования 1 раз в день (лираглутид) и 1 раз в неделю (эксенатид LAR, албиглутид, дулаглутид). Более десятка аналогов ГПП-1 и низкомолекулярных агонистов рецепторов ГПП-1 проходят клинические испытания в настоящее время. Основные направления при разработке новых агонистов рецепторов ГПП-1 связаны с увеличением интервалов между инъекциями от 1 (semaglutide, glymera) до 2 или 4 недель (ITCA 650, efgrenatide, VRS 859) и созданием пероральной формы для приема (NN9924, NN9926, NN9927, TTP054, TTP273, ZYOG1, ARI-1732TS) [24, 25].

Эффективным противодиабетическим действием обладают синтетические агонисты рецепторов ГПП-1, которые устойчивы к действию ДПП-4. Их высокая противодиабетическая активность, превосходящая таковую у ингибиторов ДПП-4, доказана во многих клинических исследованиях. При изучении гипогликемической активности 26-недельное введение лираглутида и эксенатида

Таблица 1. Эффекты основных инкретинов и их метаболитов

ГПП-1		ГИП	
Нативная форма	Метаболит	Нативная форма	Метаболит
ГПП-1(7-36)амид	ГПП-1(9-36)амид	ГИП (1-42)	ГИП (3-42)
Секретия инсулина — ↑ Постпрандиальная секретия глюкагона — ↓ Скорость опустошения желудка — ↓ Скорость насыщения — ↑ Скорость потребления пищи — ↓ Пролиферация бета-клеток — ↑ Эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация — ↑ [6] Цитопротективный эффект в отношении бета-клеток, кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и нейронов [19–21]	По результатам некоторых исследований, обладает рядом эффектов: <ul style="list-style-type: none"> • инсулиннезависимое снижение глюкозы • кардиопротективный эффект • вазоактивные свойства • эндотелиопротективный эффект при И/Р миокарда [6, 22] 	Секретия инсулина — ↑ Секретия глюкагона — ↑ Выживаемость бета-клеток — ↑ Липолиз — ↑ Ингибирование секреции HCl Ингибирование моторики ЖКТ [17, 23]	Антагонист рецептора к ГИП (в больших дозах) [23]

Примечание. ↑ — повышение, ↓ — снижение, И/Р — ишемически-реперфузионное повреждение, HCl — соляная кислота, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

пациентам с СД2 снижало уровень HbA1c на 1,16 и 0,87% соответственно, при этом масса тела на фоне терапии лираглутидом и эксенатидом снизилась соответственно на 3,2 и 2,9 кг [14]. В другом исследовании 20-недельное применение лираглутида приводило к снижению массы тела на 7 кг у лиц с ожирением [10].

Ингибиторы ДПП-4 подавляют активность фермента примерно на 80–90%, однако накопление активного ГПП-1 не носит линейного характера (период полураспада ГПП-1 возрастает примерно от 1 до 5 мин с повышением концентрации в 2–3 раза — 15–30 пмоль/л), но, очевидно, этого недостаточно для существенного снижения HbA1c и регуляции веса (плазменная концентрация устойчивых к деградации агонистов рецепторов ГПП-1 достигает 50–60 пмоль/л). Возможно, по этой причине результаты клинических исследований ингибиторов ДПП-4 выглядят скромнее: снижение HbA1c на 0,5–1% при отсутствии влияния на вес тела [2, 6, 7, 26].

В сравнительных исследованиях лираглутида и эксенатида первый оказался более эффективным, что, вероятно, обусловлено большим периодом полувыведения — 13 ч против 2 ч у эксенатида. Аминокислотная последовательность молекулы лираглутида на 97% идентична таковой в молекуле ГПП-1, в то время как у эксенатида — лишь на 53%. В этой связи при применении лираглутида у пациентов реже формируются антитела к препарату, которые могут изменять его фармакокинетику и фармакодинамику. В исследовании LEAD6 было отмечено, что после курсового лечения антитела к эксенатиду обнаруживаются у 61% пациентов, в то время как антитела к лираглутиду — только у 2,6% [27]. Таким образом, из группы гипогликемических средств с инкретиновой активностью лираглутид обладает наибольшей эффективностью и безопасностью и наиболее часто используется при изучении плейотропных (кардио-, эндотелио- и вазоактивных) свойств инкретинимиметиков.

В настоящее время различными лабораториями и фармацевтическими компаниями во всем мире ведется поиск соединений с гипогликемической активностью, которые способны увеличивать синтез и секрецию эндогенных инкретинов (агонисты рецепторов GPR119). Многие соединения с такими свойствами проходят клинические испытания: Sanofi-Aventis/Metabolex

(MBX-2982), GlaxoSmithKline (GSK-1292263), Astellas/AstraZeneca (PSN-821), Arena/Johnson & Johnson (APD668 и APD597), Novartis (LEZ763), Daiichi Sankyo (DS-8500a), Zydus Cadila (ZYG-19), Bristol-Myers Squibb (BMS-903452) [28–31].

Инкретинимиметики: открытие новых эффектов

Инкретины, обладая глюкозозависимым механизмом действия, способны устранять постпрандиальную гипергликемию. И ранее считалось, что позитивное действие инкретинимиметиков в отношении профилактики микро- и макрососудистых осложнений может быть связано именно с более строгим контролем гликемии, в том числе и с устранением постпрандиального скачка концентрации глюкозы в крови и предупреждением ее глюкозотоксичности. Однако накопленные за последнее десятилетие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о целом ряде плейотропных эффектов, присущих инкретинимиметикам, которые расширяют их терапевтический потенциал. Основой для этого является широкое распространение рецепторов ГПП-1 (ГПП-1R) во многих органах и тканях. В норме ГПП-1R идентифицируется в поджелудочной железе, кишечнике, легких, жировой ткани, мышцах, почках, сердце, эндотелиальных, гладкомышечных клетках (ГМК), макрофагах и моноцитах, а также в нейронах и глиальных клетках [4, 32, 33]. При этом не исключается и ГПП-1R-независимые эффекты ГПП-1, в частности способность к активации АТФ-зависимых K⁺ (K_{ATP}) каналов и β2-адренорецепторов [34].

В 2015 г. были закончены 2 международных многоцентровых клинических исследования, направленных на оценку сердечно-сосудистой безопасности 2 агонистов ГПП-1R — ликсисенатида (исследование ELIXA) и лираглутида (исследование LEADER). В данных исследованиях пациентам, которые за 6 мес до включения в исследование перенесли острое коронарное событие (исследование ELIXA, 6068 пациентов) либо имеющим высокий риск развития ССО (исследование LEADER, 9340 пациентов), к назначенной гипогликемической терапии были до-

бавлены соответственно ликсисенатид либо лираглутид; продолжительность наблюдения (медиана) составляла 2,1 и 3,8 года соответственно. В данных исследованиях в качестве первичной конечной точки использовались смерть от ССО, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт [35, 36].

В обоих исследованиях было показано, что при добавлении к терапии агонистов ГПП-1Р не отмечалось повышения риска развития ССО. Однако в исследовании ELIXA количество пациентов, погибших от ССО, а также пациентов, госпитализированных с нефатальным инфарктом миокарда или инсультом, не отличалось от такового в группе, получавшей плацебо. В то же время в исследовании LEADER в группе, получавшей лираглутид, наблюдалось меньшее количество летальных исходов от ССО, а также среди пациентов с нефатальным инфарктом миокарда или инсультом ($p < 0,01$) [35, 36].

Ранее проведенный метаанализ 12 клинических исследований гипогликемической активности эксенатида показал, что добавление агониста ГПП-1Р к терапии СД2 у пациентов без высокого сердечно-сосудистого риска приводит к снижению количества сердечно-сосудистых событий в группах, получавших эксенатид [37].

Причины различия результатов данных исследований окончательно не установлены, высказываются предположения о важном значении фармакологического профиля исследуемых агонистов ГПП-1Р: ликсисенатид является агонистом ГПП-1Р короткого действия (прандиальный), в то время как лираглутид — длительного (непрандиальный). Возможно, на это прольют свет результаты клинических исследований, направленных на оценку сердечно-сосудистой безопасности других агонистов ГПП-1Р — эксенатида (EXSCEL, ITCA 650), албиглутида (HARMONY) и дулаглутида (REWIND), которые будут закончены через 2–3 года (в 2018–2019 гг.) [36].

Метаанализ проведенных клинических испытаний безопасности ингибиторов ДПП-4 показал, что их применение не влияет либо незначительно снижает количество отмеченных кардиоваскулярных событий (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и эпизоды нестабильной стенокардии) при СД2 [38].

Стоит отметить, что субстратами ДПП-4 является ряд физиологически активных соединений — мозговой натрийуретический пептид (МНП), фактор, происходящий из стромальных клеток-1 (SDF-1), нейропептид Y (NPY), субстанция P и белок HMGB1. Повышение их концентрации может приводить к ряду инкретиннезависимых эффектов ингибиторов ДПП-4 — стимуляции ангиогенеза (SDF-1 и HMGB1), улучшению функционального состояния миокарда (МНП) и сосудорасширяющему действию (субстанция P) [39, 40], однако клиническая значимость замедления разрушения данных белков на фоне применения ингибиторов ДПП-4 на настоящий момент окончательно не раскрыта.

Настоящий обзор является попыткой систематизировать и обобщить накопленные к настоящему времени данные экспериментальных и клинических наблюдений, касающихся кардиоваскулярных эффектов инкретиномиметиков. При написании работы были использованы зарубежные и отечественные реферативно-библиографические базы данных (PubMed и eLIBRARY.ru), авторы имели доступ к полнотекстовым вариантам статей. Большинство источников были опубликованы за последние 5 лет, а гипотезы более ранних работ позже подробно не рассматривались.

Функциональное состояние эндотелия

Функция эндотелия реализуется посредством синтеза активных соединений, обладающих вазодилатирующим, антитромботическим (экспрессия тромбомодулина и гепариноподобных сульфатированных гликозаминогликанов, продукция оксида азота (NO), простаглицина и тканевого активатора плазминогена), противовоспалительным действием (подавление экспрессии молекул клеточной адгезии), а также регулирующих рост гладкомышечных клеток (секреция эндотелиального фактора роста и гепариноподобных ингибиторов роста).

Иницирующую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции отводят накоплению конечных продуктов гликирования (КПГ, AGE) в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов. Клинически значимая эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением равновесия между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, усилением агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, что приводит к уменьшению просвета сосуда, склонности к тромбообразованию, воспалению и утолщению сосудистой стенки. Выраженность нарушения эндотелийопосредованной вазодилатации увеличивается с прогрессированием ожирения и инсулинорезистентности [7]. Соответственно, лечение эндотелиальной дисфункции должно проходить параллельно с коррекцией гипергликемии, дисфункции панкреатического аппарата и эндотелиальной функции.

Во множестве экспериментальных работ был отмечен вазодилатирующий эффект ГПП-1, который снижался либо при блокаде NOS, либо удалении эндотелия [7]. При проведении пробы реактивной гиперемии у лиц с диабетом и ожирением инфузия ГПП-1, но не его метаболита, улучшала эндотелийзависимый, а также эндотелийнезависимый сосудистый ответ соответственно на введение ацетилхолина и нитропрусида натрия [8, 11]. В ряде исследований предварительное введение глибенкламида (блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов) приводило к исчезновению эндотелийпозитивного влияния активации ГПП-1Р. Авторы предположили, что эндотелийпротективный механизм действия ГПП-1 опосредован в том числе открытием K_{ATP} -каналов митохондрий. Известно, что их открытие является ключевым звеном в феномене ишемического прекондиционирования, в котором задействовано несколько внутриклеточных сигнальных путей, включающих фосфолипазу C и D, протеинкиназу C, фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и митогенактивированные протеинкиназы (МАРК) [41]. В результате, открытие митохондриальных K_{ATP} -каналов запускает несколько протективных механизмов, таких как расширение матрикса митохондрий, оптимизация выработки энергии, ускорение утилизации реактивного кислорода и поддержание гомеостаза митохондриального кальция [42]. По предположению авторов, активация ГПП-1 рецептора способна индуцировать механизмы прекондиционирования [41, 43].

Некоторые исследователи отметили наличие влияния ингибитора ДПП-4 на эндотелиальные клетки. При использовании препарата на участке аорты мышей с метаболическим синдромом было отмечено, что аппликация ситаглиптина повышала сниженный уровень фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы и протеинкиназы В. Авторы делают вывод о способности ингибитора ДПП-4 улучшать функциональное состояние эндотелия в условиях гипергликемии эндотелийзависимым способом [44].

Апоптоз и пролиферация эндотелиальных клеток

Конечные продукты гликирования, формируемые при неферментной реакции между глюкозой и макромолекулами белка, вносят существенный вклад в патогенез сосудистых осложнений при СД. Они являются маркерами сосудистых осложнений при СД: их повышение положительно коррелирует с тяжестью заболевания. КПП могут инициировать апоптоз эндотелиоцитов — многостадийный процесс, включающий повышение внутриклеточного уровня проапоптотических белков и активацию каспаз. Таким образом, предотвращение КПП-индуцированного апоптоза эндотелиоцитов является еще одной точкой приложения в профилактике развития сосудистых осложнений СД.

КПП стимулируют экспрессию проапоптотического белка Вах, необходимого для повышения проницаемости митохондриальной мембраны, выхода цитохрома С и последующей активации каспазы-3 и -9. Этому противостоит противоапоптотический белок Bcl-2, ингибирующий транслокацию Вах. В исследованиях *in vitro* было показано, что ГПП-1 обладает прямым противоапоптотическим действием. Внесение ГПП-1 в среду, где эндотелиоциты инкубировались с КПП, приводило к снижению количества погибших клеток в результате апоптоза. Обнаружено, что ГПП-1 ингибирует КПП-стимулируемый апоптоз, ингибируя экспрессию Вах и повышая соотношение Bcl-2/Вах [21].

Ряд исследователей показал, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 *in vitro* стимулируют пролиферацию и дифференциацию эндотелиальных клеток-предшественников, а также секрецию ими фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [5, 11, 45]. Наблюдаемый эффект сопровождался активацией важнейших внутриклеточных сигнальных каскадов в эндотелиоцитах (ГПП-1Р/Р13К/РКВ(Акт), ГПП-1Р/АЦ/РКА) и повышением активности eNOS, при этом ингибирование каждого из сигнальных путей и фермента eNOS блокировало пролиферативное действие агониста ГПП-1Р на эндотелиальные клетки *in vitro* [18, 39, 40, 45].

Пролиферация гладкомышечных клеток

Эндотелий поддерживает баланс не только между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, но и обеспечивает равновесие между ингибированием и стимуляцией пролиферации и миграции ГМК. Эндотелиальная дисфункция при СД способствует гиперплазии интимы и развитию стеноза вследствие пролиферации ГМК и атерогенеза.

Пролиферация и миграция ГМК из средней оболочки сосуда в субэндотелиальное пространство играет важную роль в формировании утолщения средней оболочки. Причиной повышенной пролиферации ГМК является фактор роста тромбоцитов (PDGF), продуцируемый эндотелиоцитами и макрофагами в условиях гипергликемии, а также вследствие снижения выделения NO. В условиях *in vitro* эксендин-4 (природный агонист ГПП-1Р) снижал пролиферацию ГМК, стимулированную фактором роста тромбоцитов, а на модели сосудистого повреждения в условиях инсулинорезистентности *in vivo* снижал гиперплазию интимы [46]. В ряде *in vitro*-исследований предварительное добавление эксендина-4 в культуру ГМК замедляло стимулированную ангиотензином II пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. В одном исследовании это связывали со способностью эксендина-4 снижать активность ERK1/2 и JNK [47] в гладкомышечных клетках, в другом — снижать активность Ras1 (ГТФ-связывающий белок, передающий сигналы от ростовых

факторов к актиновому цитоскелету для обеспечения миграции клеток) через цАМФ/РКА-сигнальный путь [48]. В одном из исследований ингибитор ДПП-4 дозозависимо замедлял пролиферацию гладкомышечных клеток, что сопровождалось снижением количества фосфорилированной формы белка pRb, который регулирует переход из G1 в S-фазу цикла клеточного деления [49].

При исследовании механизмов ингибирования пролиферации ГМК агонистами ГПП-1Р *in vitro* было отмечено, что данный эффект полностью исчезал при добавлении ингибитора протеинкиназы А [RpcAMP(S)], в то же время добавление активатора протеинкиназы А [Sp-cAMP(S)] сопоставимо с агонистом ГПП-1Р снижало синтез ДНК в гладкомышечных клетках *in vitro*. Некоторые исследования связывают ингибирование пролиферации ГМК со способностью инкретиномиметиков повышать степень фосфорилирования eNOS и продукцию NO [50, 51].

Влияние на липидный обмен

Эндотелиальная дисфункция, помимо дисбаланса между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, антитромботическими и протромботическими факторами, характеризуется еще и повышением продукции провоспалительных и трансэндотелиальным транспортом липопротеинов низкой плотности [7]. Дислипидемия как метаболическое нарушение при СД2 имеет не меньшее, чем гипергликемия, пагубное влияние на функцию эндотелия, поэтому сахароснижающие препараты оцениваются в том числе с позиции влияния на липидный профиль. Экспериментальные исследования показали, что и агонисты ГПП-1Р, и ингибиторы ДПП-4 оказывают влияние на липидный профиль. В эксперименте у животных с ожирением активация ГПП-1Р приводила к снижению абсорбции липидов, снижению в плазме уровня триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, снижению синтеза аполипопротеина Б и экспрессии генов, отвечающих за липогенез в печени.

При продолжительном введении эксенатида пациентам с СД2 в разных клинических исследованиях препарат снижал плазменный уровень триглицеридов в среднем на 12%, липопротеинов низкой плотности — на 6%, при этом уровень липопротеинов высокой плотности изменялся незначительно. В исследованиях LEAD-2 и LEAD-3 ларглютид значимо снижал жировую массу у пациентов с СД2 при монотерапии и в комбинации с метформином [52].

Клинической информации о влиянии ингибиторов ДПП-4 на липидный профиль недостаточно, в литературе доступны результаты только доклинических исследований, в которых отмечается снижение постпрандиального уровня триглицеридов при применении ситаглиптина. Точный механизм влияния агонистов ГПП-1Р и ингибиторов ДПП-4 на липидный профиль остается нераскрытым [5, 6, 8], но можно предположить, что средства с инкретиновой активностью косвенно влияют на липидный обмен посредством замедления всасывания питательных веществ и снижения количества потребляемой пищи.

Воспаление в сосудистой стенке

Эндотелиальная дисфункция характеризуется повышенным уровнем экспрессии эндотелиоцитами молекул клеточной адгезии и синтезом провоспалительных хемокинов, что является одним из звеньев патогенеза атерогенного поражения сосудистой стенки — основы развития сердечно-сосудистых осложнений при СД2 [7].

Многими исследователями было показано, что агонисты ГПП-1Р и ингибиторы ДПП-4 посредством активации ГПП-1Р дозозависимо активируют стрессчувствительный

Таблица 2. Влияние ГПП-1 на стенку сосуда

Эндотелиальные клетки	Моноциты / Макрофаги	ГМК сосудистой стенки
Вазодилатация — ↑	Выделение провоспалительных цитокинов — ↓	Пролиферация ГМК в интиме сосудов — ↓
Воспаление — ↓	Хемотаксис — ↓	
Экспрессия молекул адгезии — ↓	Формирование пенистых клеток — ↓	
Апоптоз — ↓		

Примечание. ↑ — повышение/стимуляция, ↓ — снижение/ингибирование, ГМК — гладкомышечные клетки.

фермент АМРК (аденозинмонофосфатактивируемая протеинкиназа) в эндотелиоцитах, который помимо стимуляции синтетической функции eNOS также ингибирует активацию транскрипционного фактора NF-κB (контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), необходимого для транскрипции молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина). При моделировании провоспалительной реакции в культуре эндотелиальных клеток с использованием фактора некроза опухоли (TNF) α и липополисахарида лираглутид снижал воспалительный ответ, снижая экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина [44, 45, 50]. В похожем исследовании стимулированная TNF α продукция активных форм кислорода снижалась одновременно с повышением экспрессии антиоксидантных ферментов супероксид дисмутазы-1 и -2 [11].

Многими исследователями отмечается прямое влияние ГПП-1 на иммунные клетки, участвующие в атеросклеротическом поражении сосудов. ГПП-1 и эксендин-4 ингибировали хемокин-индуцированную миграцию CD4+, а также способствовали приобретению тканевыми макрофагами противовоспалительного (M2) фенотипа, что приводило к снижению воспаления в стенке сосуда и замедлению процесса формирования атеросклеротической бляшки. При исследовании механизмов противовоспалительного действия инкретиномиметиков на моноциты/макрофаги отмечено, что их применение ассоциируется с супрессией NF-κB сигнального пути и последующим снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF α, IL 6), некоторых рецепторов (toll-like рецептор-2 и 4), активности матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), а также экспрессии эндотелиоцитами белка MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — мощного фактора хемотаксиса моноцитов [32, 33, 53].

В клинических исследованиях показано, что у пациентов, получавших лираглутид, наряду с метаболическими улучшениями наблюдалось снижение плазменной концентрации маркеров воспаления и атеросклеротического процесса, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (снижение на 12–20%), основной ингибитор фибринолитической системы — ингибитор активатора плазминогена PAI-1 (снижение на 25–29%) [5, 6], а также маркера сердечной недостаточности — натрийуретического пептида В (снижение на 30–38%). В другом исследовании у пациентов с СД2, получавших в течение 3 мес лираглутид, помимо снижения PAI-1, E-селектина отмечалась коррекция еще одного маркера дисфункции эндотелия — асимметричного диметиларгинина (ADMA) [8, 11].

Таким образом, результаты *in vitro* и *in vivo* исследований эндотелий-позитивного действия агонистов ГПП-1Р говорят о наличии у них вазодилатирующего, противовоспалительного, антиапоптотического и антипролиферативного действия (табл. 2). Большинство исследователей говорят о связи рецептора к ГПП-1 с важнейшими внутриклеточными сигнальными каскадами — PI3K/РКВ(Akt), АЦ/РКА/МАРК, РКВ(МАРК)/NF-κB и РКВ(РКА)/eNOS [7, 18]. Агонисты ГПП-1Р (лираглутид, эксенатид)

способны оказывать эндотелийпротективное действие при СД, снижая активацию многих провоспалительных и повышающих адгезию факторов (включая TNF α, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 и E-селектин), которые стимулируют адгезию и инфильтрацию сосудистой стенки моноцитами и макрофагами и ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией и атерогенезом.

Тем не менее в литературе нет единого мнения в объяснении механизма цитопротективного действия инкретиномиметиков. Ряд авторов высказывает предположения о наличии эндотелийнезависимых механизмов вазодилатирующего действия ГПП-1, опосредованных активацией β2-адренорецепторов [34]. Некоторые исследователи утверждают, что сосудистые эффекты ГПП-1 не всегда протекают с участием рецептора ГПП-1Р, демонстрируя в своих работах вазодилатирующий и протективный эффекты метаболита ГПП-1(9-36) амида, который не взаимодействует с рецептором к ГПП-1 [22]. Все это требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований, которые в будущем смогут объяснить механизм реализации сосудистых эффектов инкретинов и средств, влияющих на их метаболизм.

Кардиопротективное действие инкретиномиметиков

Кардиопротективное действие ГПП-1 было отмечено в многочисленных клинических и экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследованиях. Установлено, что цитопротективный эффект ГПП-1(7-36) при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда опосредован активацией ряда киназ RISK-пути (Reperfusion injury salvage kinase / RISK/pathway) — протеинкиназы А, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы В и экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых киназ (ERK1/2) (рис.). Вероятно, антиапоптотическое действие ГПП-1 связано с RISK-киназным путем, защищающим от реперфузионного поражения за счет снижения проницаемости митохондриальной мембраны [12, 16, 45]. Киназы RISK-пути ингибируют открытие высокопроницаемых митохондриальных пор (MPTP), блокируют перегрузку клетки ионами кальция, что запускает антиапоптотические пути, либо блокирует инициацию апоптотических факторов. Киназа РКВ способна ингибировать апоптоз кардиомиоцитов (прямое ингибирование каспазы-9, стимулирует экспрессию и транслокацию GLUT-4 с последующим повышением поглощения глюкозы кардиомиоцитами) и улучшать функциональное состояние выживших клеток при ишемии миокарда [16, 19].

Агонисты ГПП-1Р и ингибиторы ДПП-4 способны повышать экспрессию антиоксидантного фермента гемоксигеназа-1 (HO-1) — стрессиндуцибельного фермента, ограничивающего скорость деградации гема и защищающего клетку от окислительного стресса. Некоторые исследователи связывают это с ГПП-1Р-опосредованной активацией транскрипционного фактора Nrf2 (ГПП-1Р/РКА(РКВ)/CREB/Nrf2), регулирующего экспрессию генов антиоксидантных ферментов (глутатион-

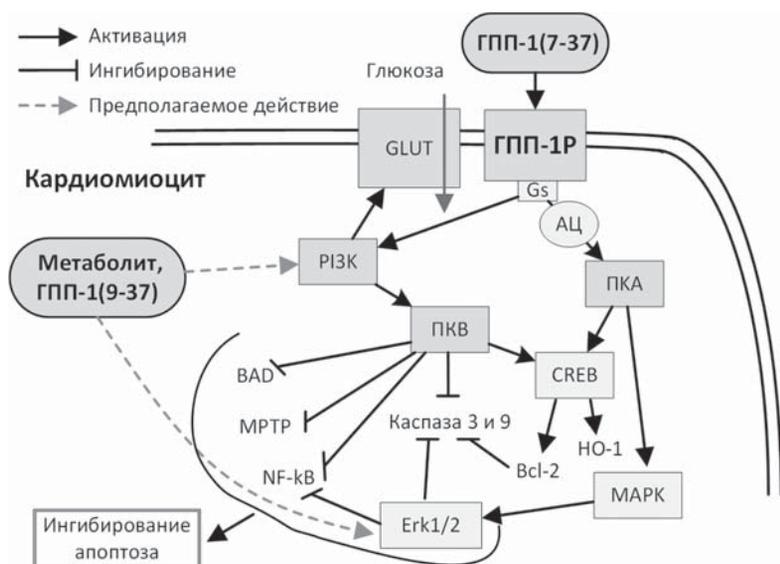


Рис. Пути реализации защитного действия ГПП-1 на кардиомиоциты [12, 16, 19, 22, 54].

Примечание. ГПП-1Р — рецептор к ГПП-1, GLUT — белок-транспортер глюкозы, Gs — G-белок, стимулирующий аденилатциклазу, АЦ — аденилатциклаза, РКА — протеинкиназа А; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, PKB — протеинкиназа В, CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, MAPK — митогенактивируемая протеинкиназа, Erk1/2 — регулируемые внеклеточными сигналами киназы 1 и 2, Bcl-2 — противоапоптотический белок, bad — проапоптотический белок (блокатор Bcl-2), NF-κB — фактор транскрипции каппа-би, MPTP — высокопроницаемые митохондриальные поры, HO-1 — гемоксигеназа-1.

S-трансферазы, УДФ-глюкурозилтрансферазы, гемоксигеназы-1 и др.) (см. рис.) [16, 49].

Ряд авторов предполагает, что кардиопротективные эффекты ГПП-1, возможно, обусловлены улучшением утилизации глюкозы под его влиянием (см. рис.). Так, при внесении ГПП-1 в культуру клеток кардиомиоцитов происходит метаболический сдвиг в сторону увеличения захвата глюкозы клетками. При этом катаболизм жирных кислот в этих клетках снижается (-15%), а глюкозы, наоборот, увеличивается (+14%). Метаболизм глюкозы смещается в сторону бескислородного ее расщепления, что является свидетельством противогипоксического компонента кардиопротективного действия ГПП-1. Дальнейшее исследование на моделях ишемии-реперфузии миокарда, где сравнивали 2 зоны с/без повреждения, позволили установить, что анаэробное окисление глюкозы в большей степени активировалось в зоне ишемии, чем в интактной. Объяснение этому пока не дано, но отмечается, что этот процесс может играть ключевую роль в реализации кардиопротективного действия инкретинов [44, 45, 54, 55].

Кардиопротективные эффекты метаболита ГПП-1

Некоторые исследователи отводят важную роль считавшемуся ранее биологически неактивным первичному метаболиту ГПП-1(9-36)амид, который образуется при расщеплении ГПП-1. Его предполагаемые противоапоптотические эффекты реализуются посредством PI3K и ERK1/2-зависимых сигнальных путей (см. рис.) при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, при этом отмечалось улучшение сократимости левого желудочка и повышение захвата глюкозы. ГПП-1(9-36) оказывал вазодилатирующее действие, повышая образование цГМФ и оксида азота. Есть предположение, что такое действие метаболита опосредовано через взаимодействие с синтазой оксида азота [22]. Гипотеза о кардиопротективной роли метаболита ГПП-1 поддерживается не всеми исследователями: возможно, дальнейшие исследования разграничат эффекты ГПП-1 и его метаболита с выяснением точек приложения последнего.

Влияние на артериальное давление

Учитывая широкую экспрессию ГПП-1Р в сердечно-сосудистой системе, многие исследователи изучали влияние ГПП-1 на артериальное давление. Результаты иссле-

дования UKPDS показали, что снижение артериального давления и концентрации глюкозы в крови имеют аддитивный эффект в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при СД2. Инфузия ГПП-1 крысам сольчувствительной линии (мышинная линия Dahl: животные чувствительны к развитию гипертензии при содержании в условиях солевой диеты) замедляла развитие гипертензии, фиброза и гипертрофии миокарда, что предположительно было опосредовано натрийуретическим/диуретическим действием, не зависящим от уровня глюкозы [7, 8]. Лираглутид ослаблял ангиотензин II-индуцированную гипертензию у мышей даже при блокаде NOS, этот эффект пропал при введении анантигена — блокатора рецептора к натрийуретическому пептиду (маркер гемодинамического стресса). Установлено, что лираглутид стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида (ANP) *in vivo* и *in vitro* на изолированном сердце: это позволяет предполагать, что снижение артериального давления хотя бы частично опосредовано через ANP. Тогда как хроническое введение ГПП-1 предупреждает развитие артериальной гипертензии как в эксперименте, так и в клинических условиях [8, 56].

Метаанализ 6 клинических исследований эксенатида при СД2 (общее количество участников 2171) показал снижение артериального давления у пациентов с изначально высоким исходным уровнем (≥ 150 мм рт.ст.). При этом снижение систолического артериального давления (АД) либо не зависело от динамики изменения веса тела, либо предшествовало его снижению. Снижение систолического АД в одном из 6 исследований составило 8,2 мм рт.ст. ($p=0,01$), в других этот показатель был от 3 до 6,5 мм рт.ст. При этом известно, что снижение систолического АД в среднем на 5 мм рт.ст. считается клинически значимым и ассоциировано со снижением риска развития сосудистых осложнений СД [5, 8]. Близкие результаты получены в исследовании LEAD, в котором лираглутид снижал систолическое АД у испытуемых на 2,1–6,7 мм рт.ст.

Для ингибиторов ДПП-4 в клинических исследованиях отмечено незначительное влияние на артериальное давление (снижение на 2–4 мм рт.ст.) [44].

Влияние на агрегацию тромбоцитов

В ряде экспериментальных исследований была показана способность агонистов ГПП-1Р замедлять рост тромба и снижать агрегацию тромбоцитов. При добав-

лении эксенатида в культуру мегакариоцитов человека в клетках наблюдалось увеличение цАМФ, а также замедление агрегации тромбоцитов при добавлении к ним индукторов агрегации. В условиях *in vivo* внутривенная инъекция эксенатида приводила к замедлению тромбообразования на модели артериального тромбоза. При повторении эксперимента на животных с мутантным рецептором к ГПП-1 (Gpr1r^{-/-}) либо мутантным геном eNOS (eNOS^{-/-}) эксенатид не оказывал влияния на скорость образования тромба. Было выдвинуто предположение, что ГПП-1Р-опосредованное повышение секреции NO приводит к активации растворимой формы гуанилатциклазы (ГЦ), соответствующей увеличению концентрации цГМФ и реализации антиагрегантного эффекта агониста ГПП-1Р (по пути ГПП-1Р/РКА/eNOS/NO/ГЦ/цГМФ) [57, 58].

Таким образом, агонисты ГПП-1Р, помимо гипогликемического действия, воздействуют на сердечно-сосудистую систему: улучшают функциональное состояние эндотелия, незначительно снижают артериальное давление и замедляют агрегацию тромбоцитов. В условиях ишемически-реперфузионного поражения сердца инкретиномиметики оказывают кардиопротективное действие: ингибируют апоптоз кардиомиоцитов, улучшают утилизацию глюкозы и оказывают вазодилатирующее действие, улучшая кровоснабжение сердца. Это может объяснить наблюдаемое в клинических исследованиях снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, а в экспериментальных исследованиях — уменьшение зоны некроза при моделировании инфаркта миокарда и применении инкретиномиметиков.

Заключение

Гипогликемические средства с инкретиновой активностью, прежде всего агонисты ГПП-1Р, в условиях

СД2 способны оказывать эндотелио- и кардиопротективное действие: улучшать функциональное состояние эндотелия (повышая активность eNOS), снижать воспаление сосудистой стенки (уменьшая экспрессию эндотелиоцитами молекул адгезии и макрофагами провоспалительных цитокинов), ингибировать апоптоз эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. Агонисты ГПП-1Р замедляют пролиферацию ГМК и утолщение интимы-медии, а также снижают атеросклеротическое поражение сосудов.

При терапии СД2 и ожирения агонисты ГПП-1Р, помимо гипогликемического действия, вызывают умеренное снижение артериального давления, массы жировой ткани и способствуют улучшению липидного профиля. Применение агонистов ГПП-1Р в монотерапии либо их присоединение к базовой терапии при лечении СД2 может снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета благодаря плеiotропному действию инкретиномиметиков. Дальнейшие исследования, очевидно, помогут более детально раскрыть механизмы их протективного действия при лечении СД2, а также подобрать оптимальные комбинации агонистов ГПП-1Р с другими гипогликемическими препаратами.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ «ВО ВолГМУ» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 7th ed. [Internet]. Brussels: IDF; 2015. p. 144. [cited 2016 Dec 26] Available from: www.idf.org/diabetesatlas.
2. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации /* Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й выпуск. [Algorithmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Klinicheskie rekomendatsii. Ed by Dedov I.I., Shestakova M.V. 7th ed. (In Russ.)] Доступно по: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. Ссылка активна на 22.12.2016.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. 2016. — Т.19. — №2 — С.104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2004116-17.
4. Saraiva F, Sposito AC. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:142. doi: 10.1186/s12933-014-0142-7.
5. Lorber D. GLP-1 Receptor Agonists: Effects on Cardiovascular Risk Reduction. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(4):238–249. doi: 10.1111/1755-5922.12000.
6. Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):302–312. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01345.x.
7. Eriksson L, Nystrom T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction - beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(1):15–25. doi: 10.1111/bcpt.12402.
8. Tate M, Chong A, Robinson E, et al. Selective targeting of glucagon-like peptide-1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2015;172(3):721–736. doi: 10.1111/bph.12943.
9. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005;111(19):2518–2524. doi: 10.1161/01.cir.0000165070.46111.9f.
10. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374(9701):1606–1616. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61375-1.
11. Oyama J, Higashi Y, Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:21. doi: 10.1186/1475-2840-13-21.
12. Ravassa S, Zudaire A, Díez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):316–323. doi: 10.1093/cvr/cvs123.
13. Романцова Т.И. Ингибитор дипептидилпептидазы-IV — ситаглиптин: новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — №4 — С.22–28. [Romantsova TI. Inhibitor dipeptidylpeptidazy-IV — sitagliptin: novye vozmozhnosti terapii sakharnogo diabeta 2 tipa. *Obesity and*

- Metabolism*. 2006;(4):22–28. (In Russ.) doi: 10.14341/2071-8713-5140.
14. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1: эффекты лираглутида по данным клинических исследований // *Сахарный диабет*. — 2011. — №4 — С. 39–45. [Ametov AS, Kamynina LL. First GLP-1 analog liraglutide: the result of clinical trails on efficacy. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(4):39–45. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5815.
 15. Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., и др. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии // *Фарматека*. 2016. — №5 — С. 45–50. [Kurkin DV, Volotova EV, Bakulin DA, et al. Incretin system as promising pharmacological target for hypoglycemic therapy. *Farmateka*. 2016;(5):45–50. (In Russ.)]
 16. Сухарева О.Ю., Шмушкович И.А., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т.58. — №6 — С. 33–42. [Sukhareva OI, Shmushkovich IA, Shestakova EA, Shestakova MV. The incretin system in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular effects. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2012;58(6):33–42. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201258633-42.
 17. Ugleholdt R. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP): From prohormone to actions in endocrine pancreas and adipose tissue. *Dan Med Bull*. 2011;58(12):B4368.
 18. Wei R, Ma S, Wang C, et al. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(11):947–957. doi: 10.1152/ajpendo.00400.2015.
 19. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Кардиопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 // *Кардиология*. — 2014. — Т.54. — №7 — С. 92–96. [Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Cardioprotective effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Kardiologiya*. 2014;54(7):92–96. (In Russ.) doi: 10.18565/cardio.2014.7.92-96.
 20. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №1. — С. 16–23. [Vlasov TD, Simanenкова AV, Dora SV, Shlyakhto EV. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):16–23. (In Russ.) doi: 10.14341/DM7192.
 21. Zhan Y, Sun HL, Chen H, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) protects vascular endothelial cells against advanced glycation end products (AGEs) — induced apoptosis. *Med Sci Monit*. 2012;18(7):286–291. doi: 10.12659/msm.883207.
 22. Van K, Kim KH, Cho CK, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology*. 2010;151(4):1520–1531. doi: 10.1210/en.2009-1197.
 23. Deacon CF, Plamboeck A, Rosenkilde MM, et al. GIP-(3-42) does not antagonize insulinotropic effects of GIP at physiological concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(3):468–475. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2005.
 24. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., и др. Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств лечения СД 2 типа и метаболического синдрома // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т.18. — №1 — С.101–109. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, et al. Drug discovery for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: ten novel biological targets. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):101–109. (In Russ.) doi: 10.14341/dm20151101-109.
 25. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, et al. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(2):145–158. doi: 10.1517/13543784.2016.1123249.
 26. Singh AK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Novel mechanism of actions. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):753–759. doi: 10.4103/2230-8210.141319.
 27. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, et al. Gut-brain connection: the neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes*. 2015;6(6):807–827. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.807.
 28. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // *Сахарный диабет*. — 2013. — №3 — С. 4–11. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):4–11. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-811.
 29. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — №2 — С. 43–49. [Spasov AA, Petrov VI, Cheplyaeva NI, Lenskaya KV. Fundamental bases of search of medicines for therapy of a diabetes mellitus type 2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(2):43–49. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v68i2.548.
 30. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2 и метаболического синдрома // *Успехи физиологических наук*. — 2015. — Т.46. — №4 — С. 28–37. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. GPR 119 receptor agonists: characteristics, physiological role, prospects of use in the treatment of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. *Usp Fiziol Nauk*. 2015;46(4):28–37. (In Russ.)]
 31. 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.
 32. Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes*. 2010;59(4):1030–1037. doi: 10.2337/db09-1694.
 33. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014;57(4):781–784. doi: 10.1007/s00125-013-3145-0.
 34. Green BD, Hand KV, Dougan JE, et al. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys*. 2008;478(2):136–142. doi: 10.1016/j.abb.2008.08.001.
 35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
 36. Gupta P, White WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(1):13–25. doi: 10.1080/14740338.2017.1239707.
 37. Ratner R, Han J, Nicewarner D, et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 27011;10:22. doi: 10.1186/1475-2840-10-22.
 38. Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):505–524. doi: 10.1517/14740338.2015.1006625.
 39. Avogaro A, de Kreutzenberg S, Fadini G. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibition: linking metabolic control to cardiovascular protection. *Curr Pharm Des*. 2014;20(14):2387–2394. doi: 10.2174/13816128113199990474.
 40. Wang XM, Yang YJ, Wu YJ. The emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardiovascular protection: current position and perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(4):297–307. doi: 10.1007/s10557-013-6459-8.
 41. Ha SJ, Kim W, Woo JS, et al. Preventive effects of exenatide on endothelial dysfunction induced by ischemia-reperfusion injury via KATP channels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(2):474–480. doi: 10.1161/atvbaha.110.222653.

42. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K⁺ channels and their role in cardioprotection. *Circ Res.* 2004;94(4):420–432. doi: 10.1161/01.res.0000117583.66950.43.
43. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(5):1289–1295. doi: 10.1152/ajpendo.00373.2007.
44. Cicek FA, Tokcaer-Keskin Z, Ozcinar E, et al. Di-peptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin protects vascular function in metabolic syndrome: possible role of epigenetic regulation. *Mol Biol Rep.* 2014;41(8):4853–4863. doi: 10.1007/s11033-014-3392-2.
45. Xiao-Yun X, Zhao-Hui M, Ke C, et al. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation. *Med Sci Monit.* 2011;17(2):BR35–41. doi: 10.12659/msm.881383.
46. Goto H, Nomiya T, Mita T, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;405(1):79–84. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.131.
47. Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, et al. Exendin-4 prevents vascular smooth muscle cell proliferation and migration by angiotensin II via the inhibition of ERK1/2 and JNK signaling pathways. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137960. doi: 10.1371/journal.pone.0137960.
48. Zhao L, Li AQ, Zhou TF, et al. Exendin-4 alleviates angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by inhibiting Rac1 activation via a cAMP/PKA-dependent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014;307(12):1130–1141. doi: 10.1152/ajpcell.00151.2014.
49. Choi SH, Park S, Oh CJ, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by gemigliptin prevents abnormal vascular remodeling via NF-E2-related factor 2 activation. *Vascul Pharmacol.* 2015;73:11–19. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.005.
50. Krasner NM, Ido Y, Ruderman NB, Cacicedo JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide inhibits endothelial cell inflammation through a calcium and AMPK dependent mechanism. *PLoS One.* 2014;9(5):e97554. doi: 10.1371/journal.pone.0097554.
51. Eriksson L, Saxelin R, Röhl S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation does not affect re-endothelialization but reduces intimal hyperplasia via direct effects on smooth muscle cells in a nondiabetic model of arterial injury. *J Vasc Res.* 2015;52(1):41–52. doi: 10.1159/000381097.
52. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(12):1163–1172. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01158.x.
53. He L, Wong CK, Cheung KK, et al. Anti-inflammatory effects of exendin-4, a glucagon-like peptide-1 analog, on human peripheral lymphocytes in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2013;4(4):382–392. doi: 10.1111/jdi.12063.
54. Aravindhan K, Bao W, Harpel MR, et al. Cardioprotection resulting from glucagon-like peptide-1 administration involves shifting metabolic substrate utilization to increase energy efficiency in the rat heart. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130894. doi: 10.1371/journal.pone.0130894.
55. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and posts ischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(3):1106–1113. doi: 10.1124/jpet.106.100982.
56. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med.* 2013;19(5):567–575. doi: 10.1038/nm.3128.
57. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016;65(6):1714–1723. doi: 10.2337/db15-1141.
58. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. Glucagon-like peptide 1 receptor activation and platelet function: beyond glycemic control. *Diabetes.* 2016;65(6):1487–1489. doi: 10.2337/db16-0014.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тюренок Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, SPIN-код: 6195-6378,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Бакулин Дмитрий Александрович, ассистент, аспирант кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, e-mail: mbfdoc@gmail.com,

SPIN-код: 3339-7228, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Куркин Денис Владимирович, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, e-mail: strannik986@mail.ru,

SPIN-код: 8771-1461, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Волотова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, e-mail: a-zlato@mail.ru,

SPIN-код: 1483-0915, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3916-7249>