

БОЛЕВИЧ Стефани Сергеевна

**ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ИНГИБИТОРАМИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА У КРЫС С
ИНДУЦИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
В УСЛОВИЯХ ГИПОПЕРФУЗИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА.**

14.03.03 Патологическая физиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА 2020

Работа выполнена в ФГАО ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, член-корр. РАН,
профессор
доктор медицинских наук, профессор

Литвицкий Петр Францевич
Яковлевич Владимир

Официальные оппоненты:

Цыган Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой;

Тверская Марина Сергеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ отдела экспериментальной хирургии НИИ клинической хирургии, главный научный сотрудник

Ведущая организация: ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Защита диссертации состоится 15 сентября 2020 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета ДСУ 208.001.08 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8. строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Калюжин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Результаты клинических и экспериментальных работ доказали, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой группу высокого риска возникновения и ускоренного развития у человека сердечно-сосудистых форм патологии, включая инфаркт миокарда [Аметов А. С., 2015; Дедов И. И., 2017; PieroM.N., 2015; Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д., 2017; Jakovljevic V., 2017, 2018].

Одним из наиболее частых осложнений СД2 и основной причиной повышенной смертности и заболеваемости при нем является ускоренный атерогенез, микро- и макроангиопатии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Аметов А. С., 2016; Дедов И. И., 2017; Grundy S. M., 2016].

У пациентов с ИБС коронарные артерии в существенно большей мере подвержены атеросклеротическим изменениям, чем у обследованных того же возраста и пола, но не страдающих СД2 [Дедов И. И., 2017; Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д., 2017; Escobar B., 2017]. Кроме того, у пациентов с СД2 зарегистрировано значительно более частое развития фатальных аритмий в сравнении с пациентами без установленного диагноза сахарного диабета [Дедов И. И., 2011; Kwong J. Q., 2015; Schofield J.D., 2016].

К частым причинам ухудшения состояния и смерти пациентов с СД2 относят эпизоды ишемии миокарда различной длительности, за которыми следует его реперфузия [Асфандиярова Н.С., 2018]. Доказано, что постишемическая реперфузия миокарда на ее раннем этапе нередко приводит к его дополнительной альтерации. В совокупности это вызывает существенные расстройства кровотока в реперфузируемом миокарде [Асфандиярова Н.С., 2018].

Важно, что уже с первых секунд периода постишемической реперфузии, инициируется окислительный стресс, сочетающийся с избыточной генерацией активных форм кислорода (АФК) и интенсификацией липопероксидного процесса, развитием острого воспаления и инфильтрацией ранее ишемизированного миокарда нейтрофилами [Дедов И.И., 2018].

В связи с приведенными выше данными ведутся интенсивные поиски методов уменьшения масштаба и степени повреждения миокарда как при ишемии, так и в условиях его реперфузии [Зилов А. В., 2011, 2019]. С этой целью предпринимаются попытки разработки различных схем и методов ишемического preconditionирования сердца, а также использования фармакологических и нефармакологических методов кардиопротекции с разными механизмами защиты миокарда. При этом выяснилось, что ишемическое preconditionирование в клинической практике имеет определенные ограничения, в том числе из-за опасности развития фатальных аритмий и сердечной недостаточности. В связи с этим, в настоящее время весьма актуальной задачей является поиск и разработка фармакологических

методов кардиопротекции, которые могли бы использоваться при сахарном диабете, при коронарной недостаточности, глобальной ишемии миокарда и в периоде его постишемической реперфузии [Панова Е. И., 2010].

В этой связи особенный интерес представляют препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы - 4 (ДПП – 4).

Однако до настоящего времени не проводилось систематизированных исследований возможного антиатерогенного, антиоксидантного и кардиопротекторного действия ингибиторов ДПП-4 в отношении повреждения сердца при СД2, а также работ по выявлению ключевых звеньев механизма этого действия.

Цель исследования:

Изучить, на модели индуцированного стрептозотоцином сахарного диабета 2-го типа у крыс и на их изолированном перфузируемом по Лангердорфу левом желудочке сердца в условиях его реперфузии после периода гипоперфузии раствором Кребса-Хензelayта, эффективность антидиабетического, антиатерогенного и кардиопротективного действия ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина на механизмы развития и проявления индуцируемого стрептозотоцином СД2 у крыс.
2. Выявить эффекты воздействия ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина на биохимические показатели крови и миокарда, сократительную функцию левого желудочка сердца *in vivo* и *in vitro*, а также на коронарный проток раствора Кребса-Хензelayта у крыс с индуцированным СД2 в условиях реперфузии изолированного сердца после периода его гипоперфузии.
3. Исследовать влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина у крыс с индуцированным СД2 на содержание в крови липидов с про- и антиатерогенными свойствами.
4. Оценить эффекты действия ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина на содержание прооксидантных факторов и продуктов липопероксидации в миокарде и в крови крыс с индуцированным СД2.
5. Изучить влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина на эффективность антиоксидантных факторов в миокарде и в крови крыс с индуцированным СД2.

Научная новизна исследования

Результаты диссертационной работы впервые выявили, что:

- 1) применение ингибиторов ДПП-4: и ситаглиптина и саксаглиптина у крыс в течение трех недель до индукции стрептозотоцином СД2 снижает выраженность его проявлений. В условиях теста с пероральной нагрузкой глюкозой у крыс с СД2 наблюдается достоверное снижение уровня гипергликемии под влиянием указанных ингибиторов ДПП-4. Учитывая наличие гипергликемии при повышенном уровне в крови инсулина у животных с СД2 свидетельствуют, во-первых, о развитии у них сахарного диабета именно второго типа - с относительной инсулиновой недостаточностью, во-вторых, о высокой антидиабетической эффективности саксаглиптина и ситаглиптина за счет снижения степени инсулинорезистентности тканей. Это позволяет рекомендовать к использованию указанных ингибиторов ДПП-4 для профилактики и патогенетической терапии сахарного диабета второго типа;
- 2) ингибиторы ДПП-4: и ситаглиптин, и саксаглиптин обеспечивают у крыс с индуцированным СД2 существенный кардиопротективный эффект. Этот факт аргументируют данные о: - снижении, ранее повышенного, уровня диастолического давления в его левом желудочке; - сохранении исходной толщины межжелудочковой перегородки сердца; - меньшей степени снижения показателей сократительной функции миокарда и - коронарного протока перфузата как при гипоперфузионном, так и при реперфузионном повреждении миокарда у крыс с СД2. Полученные данные являются основанием для рекомендации к применению указанных ингибиторов ДПП-4 с целью кардиопротекции как при СД2, так при гипо- и реперфузии миокарда при нем;
- 3) раздельное применение ингибиторов ДПП-4: и ситаглиптина и саксаглиптина оказывает антиатерогенное действие у крыс с СД2, вызывая значительное снижение содержания в миокарде и крови проатерогенных липидов: холестерина и триглицеридов низкой плотности при одновременной тенденции к повышению уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности в сравнении с животными без применения указанных препаратов;
- 4) ингибиторы ДПП-4: саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин снижают в миокарде и в крови животных с СД2 содержание прооксидантных факторов: супероксидного анион радикала и перекиси водорода, инициирующих процесс липопероксидации, продукты которого оказывают выраженный цитотоксический эффект. Это свидетельствует о наличии у изученных ингибиторов ДПП-4 антиоксидантного и, обусловленного этим, кардиопротективного эффекта;
- 5) трехнедельное профилактическое введение животным с СД2 ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и, особенно, ситаглиптина и вилдаглиптина обеспечивает повышение эффективности антиоксидантных факторов организма (активности ферментов: супероксиддисмутазы и каталазы, а также - содержания глутатиона в миокарде и крови). Это позволяет рекомендовать указанные ингибиторы ДПП-4 для снижения степени альтерации сердца при СД2, а также при гипо- и реперфузии миокарда при нем.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы

Результаты исследования выявили антидиабетическое и кардиопротективное действие ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина у крыс с СД2. В существенной мере это обусловлено их способностью: – снижать степень инсулинорезистентности тканей; – оказывать антиатерогенное действие; – ингибировать процесс избыточной генерации прооксидантных факторов (супероксидного анион радикала (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2), инициирующих процесс липопероксидации); – повышать эффективность антиоксидантных факторов (активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, а также содержание глутатиона в крови). Эти данные расширяют и аргументируют теоретические представления, с одной стороны, о ключевых звеньях патогенеза СД2, а с другой – о механизмах реализации действия исследованных ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина.

Материалы диссертации по исследованию эффектов ингибиторов ДПП-4 рекомендуются для использования в практике научных исследований патогенеза СД2, его ранних и поздних осложнений, а также – для разработки и апробации методов его патогенетической терапии и профилактики в практической медицине для обеспечения кардиопротективного эффекта как при сахарном диабете, так и при гипо- и реперфузии миокарда при нем.

Теоретические представления о патогенезе СД2, сформулированные в работе, могут быть использованы в образовательном процессе медицинских вузов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение ингибиторов ДПП-4: ситаглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина в течение трех недель снижают выраженность проявлений индуцируемого стрептозотоцином СД2.
2. Ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин и саксаглиптин обладают кардиопротективным эффектом при развитии СД2.
3. При использованных в настоящей работе дозах и схемах применения ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин и саксаглиптин оказывают антиатерогенное действие у крыс с СД2, вызывая существенное снижение содержания у них в крови проатерогенных веществ: холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, с одновременной тенденцией к повышению уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности по сравнению с животными с СД2, которым указанные препараты не вводили.
4. Ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин при их профилактическом трехнедельном введении крысам с СД2, обладают антиоксидантным и, как следствие – кардиопротективным эффектом. Эти препараты снижают при СД2 уровень прооксидантов (O_2^- -и

H₂O₂) в миокарде животных, повышают активность в нем антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы), а также - содержание глутатиона в крови.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику экспериментальных исследований механизма развития индуцированного стрептозотоцином СД2 и разработки методов его патогенетического лечения, обеспечения кардиопротекции у животных на модели сахарного диабета второго типа, а также в условиях гипо- и реперфузии миокарда крыс при нем.

Фактические данные диссертационного исследования и теоретические выводы, сделанные на их основе, включены в материалы для преподавания (лекции, занятия и др.) и используются при обучении студентов, подготовке ординаторов, аспирантов и слушателей на кафедрах патологии человека и патофизиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, а также на кафедре физиологии Факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия).

Личный вклад автора диссертации

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, формулировании ее цели и задач, анализе и обобщении полученных фактических результатов; в подготовке обзора отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования.

Автором диссертации проведены лабораторные исследования; анализ и статистическая обработка фактических данных; обобщение, формулирование и научное обоснование результатов и выводов; теоретическая, практическая значимость и рекомендации, основанные на результатах работы; подготовка научных публикаций и докладов; работа по их внедрению в практику.

Степень достоверности результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования базируется на репрезентативном количестве животных (60 крыс, разделенных на 5 групп по 12 в каждой группе), а также на результатах статистического анализа фактических данных, выполненных в статистическом пакете SPSS 20.0 для Windows.

Первичная документация диссертации проверена комиссией, созданной приказом проректора по научно-исследовательской работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) профессора М.И. Секачевой, приказ от 16.09.2019. Материалы диссертации используются в работе сотрудников института и кафедры физиологии Факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия), кафедры патологии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), а также используются на занятиях, лекциях и в учебных материалах кафедры патологии человека и кафедры патофизиологии Сеченовского Университета.

Апробация результатов диссертации

Апробация результатов диссертации проведена на совместной научно-методической конференции сотрудников кафедры патологии человека, кафедры патофизиологии, кафедры профессиональных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры физиологии медицинского факультета университета г. Крагуевац (Сербия) 17 декабря 2019 г.

Материалы диссертации доложены на:

1. Satellite symposium "Oxidative stress in health and disease: from basic science to applied investigations" 03 September 2018, Kragujevac, Serbia of the 8th International Congress of Pathophysiology, 5-8 September 2018, Bratislava, Slovakia.

2. Third Joint Meeting of National Physiological Societies in the organisation of a Slovak and Serbian Physiological Societies: "Health risk, nutrition and dietary supplements: oxidative stress and polyphenols in the heart of Serbian wineries", 20-22 June 2019, Oplenac, Topola, Serbia.

3. 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS): "Cardiometabolic diseases: how new research may lead to new cardioprotective therapy", 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 4 паспорта специальности.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 4 научных работах соискателя в зарубежных изданиях, 2 из которых - в журналах базы данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, общего заключения, выводов, списков сокращений и литературы,

включающего 175 источников, из которых 19 отечественных и 156 зарубежных. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 8 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе Лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы (зав. профессор В. Яковлевич) Факультета медицинских наук Университета города Крагуевац (Сербия).

В исследовании использовано 60 белых крыс линии Wistar albino обоего пола массой тела 250 ± 30 грамм. Животных содержали в стандартных лабораторных условиях (температура воздуха $23 \pm 1^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха 50%, циклы освещенности помещения свет/темнота: 12/12 с началом периода освещения в 9:00 час, со свободным доступом к воде и пище (ad libitum). Животные были разделены на 5 групп (по 12 крыс в каждой).

В работе соблюдались требования Директивы ЕС по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях 86/609 / EES, а также принципы этики. Протокол эксперимента одобрен локальными Комитетами по этике в интересах экспериментальных животных Факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац и локального этического комитета Сеченовского университета.

Принимая во внимание, что большинство пациентов с СД2 в той или иной мере резистентны к инсулину, была выбрана оптимальная, с учетом цели настоящего исследования, модель СД2 на крысах. Модель воспроизводилась по описанной ранее методике [Reed M.J., 2000].

Для исследования прямого воздействия ингибиторов ДПП-4 на изолированное сердце крыс использовались коммерческие реагенты фирмы Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Германия): ситаглиптин (Sitagliptin) MW = 523,32, Саксаглиптин (Saxagliptin), MW = 315,41 и вилдаглиптин (Vildagliptin) MW=303,40.

Подготовка изолированного сердца крысы по Лангердорфу и ретроградная перфузия его коронарных сосудов раствором Кребса-Хензелята при постоянном давлении проводилась по описанной ранее методике [Jakovljevic V., 2017, 2018].

Экспериментальные исследования проводились с использованием прибора Лангендорфа марки LF-01 F-P (ExperimetriaLtd, Будапешт, Венгрия) для перфузии изолированного сердца крыс.

Ретроградная перфузия изолированного сердца крысы раствором Кребса-Хензелята при постоянном перфузионном давлении проводилась по описанной ранее методике [Smigic J., 2019].

Использована методика и параметры перфузии коронарных сосудов изолированного сердца крысы раствором Кребса-Хензелейта описанные нами ранее [Jakovljevic V., 2017, 2018].

Оценка функции и структурно-геометрические показателей сердца крысы *in vivo* проводилась с помощью эхокардиографа с использованием секторального сканера Hewlett-Packard Sonas 5500, Andover, MA, USA, оснащенного преобразователем фазовой линии 15,0 МГц, как описано нами ранее [Jeremic J.N., 2019]

Электрофизиологические методы исследования (регистрация уровня артериального давления, ЭКГ, показателей силы и скорости сокращения миокарда) выполняли по описанным ранее методикам [Jakovljevic B., 2019].

Определение содержания веществ в перфузате из коронарных сосудов изолированных сердец крыс, липидов в сыворотке венозной крови, инсулина и глюкозы в плазме венозной крови крыс *in vivo*, нитрита (NO_2^-), супероксидного анион радикала, перекиси водорода, индекса перекисного окисления липидов в крови из коронарных вен крыс, активности супероксиддисмутазы и каталазы, содержания восстановленного глутатиона выполняли спектрофотометрически на приборе Specord S-600 Analytic Jena, United Kingdom по описанным ранее методикам [Prokic V., 2019; Jakovljevic V., 2017, 2018]

Для описания отдельных показателей использовались их абсолютные величины, процентные значения; средняя величина выборки, ее медиана и стандартное отклонение, ранжирование и доверительные интервалы, равные 95%. Для выявления различий между показателями использованы *t* критерий Стьюдента, парный *t*-критерий, критерий Манна-Уитни, точный тест Фишера. Кроме того, проводили однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ. Для определения разницы между параметрами в различных группах животных использовали поправку Бонферрони для множественных сравнений. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась в пакете SPSS 20.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина на развитие у крыс СД2 и его ключевое проявление – гипергликемию (таблица 1).

Как видно, у крыс с СД2 уровень глюкозы в плазме крови (ГПК) был статистически достоверно (в 1,6 раза) выше, чем в контроле у интактных крыс. После применения ситаглиптина и саксаглиптина содержание ГПК у крыс СД2 также оставалось повышенным (оба $p > 0,05$). В отличие от этого, при тесте с пероральной нагрузкой глюкозой (2 г/кг массы тела) на 180 минуте от его начала у крыс с СД2 наблюдалось статистически достоверное снижение уровня

гипергликемии под влиянием как ситаглиптина (в 1,4 раза; $p<0,05$), так и саксаглиптина (в 1,6 раза; $p<0,05$).

Значительная гипергликемия при одновременно повышенном уровне в крови инсулина у тех же животных с СД2 свидетельствуют, во-первых, о развитии у крыс сахарного диабета именно второго типа, т.е. с относительной инсулиновой недостаточностью, а во-вторых, о высокой эффективности ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина при нагрузке организма крыс с СД2 глюкозой. Очевидно, что такой эффект достигался, в том числе, за счет снижения степени инсулинорезистентности тканей. Это позволяет рекомендовать применение указанных ингибиторов ДПП-4 для патогенетической терапии СД2.

Таблица 1. Влияние саксаглиптина и ситаглиптина на уровень глюкозы и инсулина в плазме венозной крови у крыс с СД2 до и после пероральной нагрузки глюкозой *in vivo*.

Уровень глюкозы в крови (ммоль/л)				
Исследуемые группы	Контроль	СД2	СД2+сакс	СД2+сита
До теста	5,24±0,28	8,55±0,29*	7,5±0,64*	8,12±0,21*
Через 180 мин.	5,57±0,61	9,00±0,85*	5,54±0,05**	6,41±0,09**
Уровень инсулина в крови				
Исследуемые группы	Контроль	СД2	СД2+сакс	СД2+сита
До теста	150±12	300±0,29*	287±25*	277±22*
Через 180 мин.	152±13	295±29*	278±28*	284±23*

Обозначения: СД2: животные с СД2 без лечения; СД2+сакс: животные с СД2 получавшие саксаглиптин; СД2+сита: животные с СД2 получавшие ситаглиптин; * - $p<0,05$ по сравнению с контролем, ** - $p<0,05$ по сравнению с СД2.

2. Влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина на показатели сократительной функции сердца крыс с СД2 *in vivo* и миокарда его левого желудочка *in vitro*, на коронарный проток перфузата в условиях гипоперфузии и последующей реперфузии миокарда раствором Кребса-Хензелята.

Влияние саксаглиптина и ситаглиптина на уровень систолического и диастолического АД в левом желудочке сердца крыс с СД2 *in vivo* представлены на рисунке 1.

Данные рисунка 1А свидетельствуют о том, что у крыс с СД2 оба препарата обеспечивали тенденцию к снижению систолического АД и, как следствие – степень нагрузки на миокард у животных с СД2. Применение в течение 3-х недель ингибиторов ДПП-4 саксаглиптина и ситаглиптина у крыс с СД2 вызывало достоверное снижение диастолического АД в сравнении с группой крыс с СД2, но без введения ингибиторов ДПП-4 (рисунок 1Б).

В целом, результаты этого фрагмента работы свидетельствуют об уменьшении, под влиянием указанных ингибиторов ДПП-4, нагрузки на миокард и, следовательно, об их кардиопротективном действии у крыс с СД2.

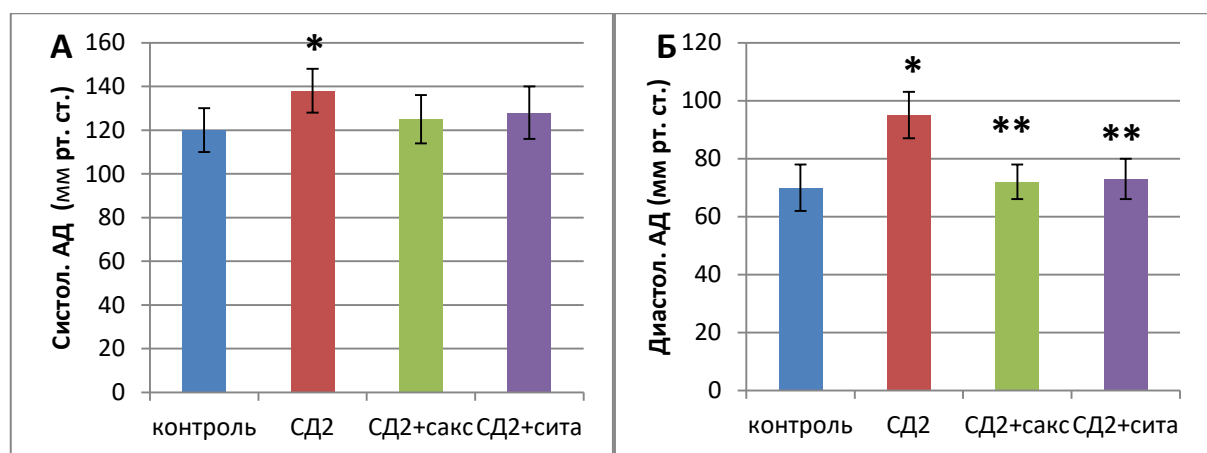


Рисунок 1. Влияние саксаглиптина и ситаглиптина на уровень систолического (А) и диастолического (Б) АД в левом желудочке сердца крыс с СД2 *in vivo*.

Обозначения: СД2: животные с СД2 без лечения; СД2+сакс: животные с СД2 получавшие саксаглиптин; СД2+сита: животные с СД2 получавшие ситаглиптин; * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** - $p < 0,05$ по сравнению с СД2.

На следующем этапе работы были изучены эффекты ингибиторов ДПП-4 в отношении показателей сократительной функции изолированного сердца у крыс с СД2 *in vivo* (рисунок 2).

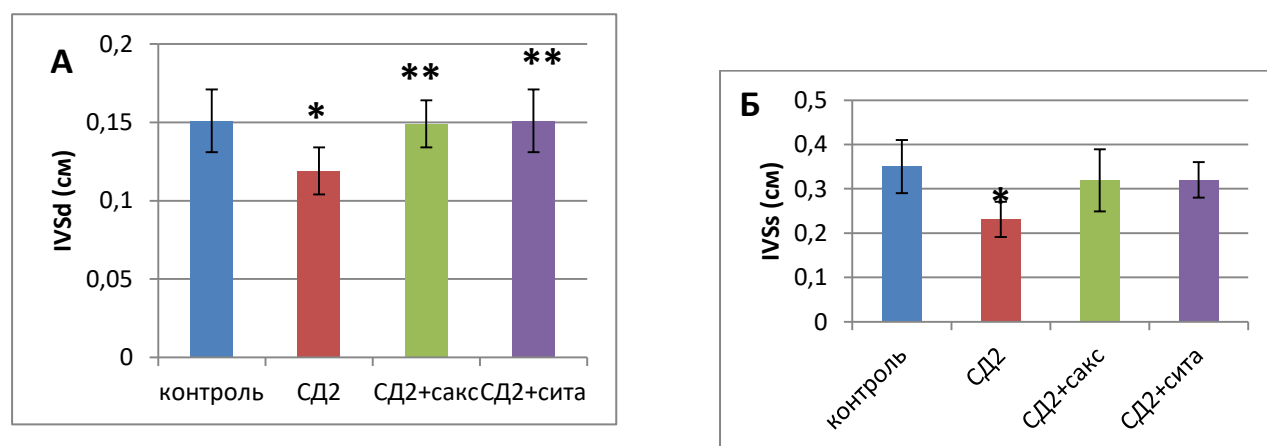


Рисунок 2. Влияние саксаглиптина и ситаглиптина на толщину межжелудочковой перегородки сердца крыс с СД2 в конце диастолы (IVSd; А) и систолы (IVSs; Б) *in vivo*.

Обозначения: те же, что на рисунке 1.

Из данных рисунка 2 следует, что и саксаглиптин и ситаглиптин обеспечивали восстановление у крыс с СД2 толщины межжелудочковой перегородки в конце диастолы до нормальных значений.

Исследования толщины стенки ЛЖ сердца в конце систолы (LVPVs) и внутреннего диаметра ЛЖ сердца у животных с СД2 не выявило их отличия от контрольных величин как до, так и после применения саксаглиптина и ситаглиптина.

С учетом полученных данных, далее была поставлена задача исследовать эффекты прямого влияния ингибиторов ДПП-4 на сократительную функцию миокарда (СФМ) левого желудочка сердца крыс *ex vivo* (таблица 2).

Таблица 2. Показатели сократительной функции миокарда (СФМ) левого желудочка изолированного сердца крыс контрольной группы, крыс с СД2 и крыс с СД2, предварительно получавших в течение трех недель ситаглиптин и саксаглиптин

Точки записи показателей	Показатели СФМ у крыс контрольной группы		
Стабилизации 1 мин 60 мин	dp/dt max (мм рт.ст./сек)	dp/dt min (мм рт.ст./сек)	SLVP (мм рт.ст.)
	1300.23 ± 121.22	-699.51 ± 73.21	44.75 ± 4.34
	900.30 ± 97.34*	-431.77 ± 42.87*	38.67 ± 1.34
	721.87 ± 65.32*	-643.85 ± 96.45#	27.45 ± 1.95*#
Стабилизации 1 мин 60 мин	DLVP (мм рт.ст.)	ЧСС (уд/мин)	КП (мл/мин)
	2.98 ± 0.15	295.67 ± 27.54	8.03 ± 0.87
	2.87 ± 0.13	200.56 ± 25.64*	9.03 ± 1.02
	1.52 ± 0.09*#	162.33 ± 18.76*#	5.93 ± 0.23*#
Точки записи показателей	Показатели СФМ у крыс с СД2		
Стабилизации 1 мин 60 мин	dp/dt max (мм рт.ст./сек)	dp/dt min (мм рт.ст./сек)	SLVP (мм рт.ст.)
	1376.45 ± 111.82	-856.88 ± 62.13	33.90 ± 3.99
	1234.50 ± 108.43	-896.58 ± 61.83	45.15 ± 4.41
	984.34 ± 51.24*#	-807.55 ± 88.45	30.35 ± 2.12#
Стабилизации 1 мин 60 мин	DLVP (мм рт.ст.)	ЧСС (уд/мин)	КП (мл/мин)
	1.95 ± 0.25	223.08 ± 23.24	9.87 ± 0.67
	2.25 ± 0.18	208.20 ± 21.64	9.30 ± 1.15
	0.98 ± 0.13*#	170.28 ± 14.65*	7.37 ± 1.03*#
Точки записи показателей	Показатели СФМ у крыс с СД2+Ситаглиптин		
Стабилизации 1 мин 60 мин	dp/dt max (мм рт.ст./сек)	dp/dt min (мм рт.ст./сек)	SLVP (мм рт.ст.)
	1295.70 ± 106.54	-933.20 ± 41.32	43.90 ± 2.19
	1655.55 ± 131.32*	-1035.00 ± 56.31	55.15 ± 3.34*
	1467.00 ± 112.43	-913.00 ± 62.22	34.35 ± 1.92*#
Стабилизации 1 мин 60 мин	DLVP (мм рт.ст.)	ЧСС (уд/мин)	КП (мл/мин)
	1.65 ± 0.28	311.00 ± 32.14	11.60 ± 1.02
	3.15 ± 1.21*	213.60 ± 17.43	10.80 ± 1.07
	1.75 ± 0.30#	269.35 ± 18.99	10.70 ± 1.09
Точки записи показателей	Показатели СФМ у крыс с СД2+Саксаглиптин		
Стабилизации 1 мин 60 мин	dp/dt max (мм рт.ст./сек)	dp/dt min (мм рт.ст./сек)	SLVP (мм рт.ст.)
	1341.65 ± 104.21	-1093.75 ± 39.12	42.60 ± 2.22
	1522.33 ± 121.21	-1011.43 ± 40.21	63.75 ± 3.76*
	1287.23 ± 120.01	-880.18 ± 58.87	38.25 ± 1.99#
Стабилизации 1 мин 60 мин	DLVP (мм рт.ст.)	ЧСС (уд/мин)	КП (мл/мин)
	2.13 ± 1.02	212.78 ± 28.98	12.30 ± 1.21
	3.45 ± 1.56*	225.88 ± 16.35	12.15 ± 1.74
	2.20 ± 0.76#	232.03 ± 12.59	9.40 ± 1.23*#

Обозначения: точка **стабилизации** – точка стабилизация показателей СФМ к 30-й минуте периода гипоперфузии; **1, 60 мин** – 1, 60 минута периода реперфузии миокарда после 30 мин его гипоперфузии; **dp/dt max** - максимальная скорость изменения давления в левом желудочке; **dp/dt min** - минимальная скорость изменения давления в левом желудочке; **SLVP** - систолическое давление в левом желудочке; **DLVP** - диастолическое давление в левом желудочке; **ЧСС** – частота сердечных сокращений; **КП** – объем коронарного протока

перфузирующего раствора; *- $p < 0,05$ по сравнению с точкой стабилизации; #- $p < 0,05$ в сравнении с первой минутой периода реперфузии.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что показатели СФМ у крыс контрольной группы через минуту от начала реперфузии миокарда после 30-минутного периода гипоперфузии и стабилизации его функции, существенно снижались. Через 60 минут реперфузии изолированного сердца у крыс группы контроля продолжали понижаться показатели: - максимальной скорости изменения давления в левом желудочке, - систолического давления в левом желудочке, - диастолического давления в левом желудочке, - ЧСС, - коронарного протока перфузирующего раствора Кребса-Хензеляйта.

Данные, приведенные в таблицы 2 свидетельствуют о том, что большинство показателей СФМ и коронарный проток перфузирующей жидкости у крыс с СД2 на 60 минуте реперфузии миокарда изолированного сердца снижались в сравнении с точкой стабилизации его функции после 30-минутного периода гипоперфузии. Очевидно, что это и стало причиной подавления сократимости миокарда левого желудочка у крыс с СД2.

Из данных таблицы 2 видно, что предварительное применение у животных с СД2 ситаглиптина обуславливало к 60 минуте периода реперфузии миокарда увеличение большинства показателей СФМ. Эти изменения можно расценивать как признак повышения сократительной функции сердца у крыс с СД2 в условиях предварительного применения ситаглиптина.

Трехнедельное применение ингибитора ДПП-4 саксаглиптина у крыс с СД2 обеспечивало сохранение в течение 60-минут реперфузии миокарда раствором Кребса-Хензеляйта показателей СФМ левого желудочка изолированного сердца на уровнях, близких к точке их стабилизации, несмотря на сниженный объем коронарного протока в течение предшествующего 30-минутного периода его гипоперфузии.

3. Влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина у крыс с индуцированным СД2 на содержание в венозной крови липидов с про- и антиатерогенным свойством *in vivo* (рисунок 3).

Оба лекарственных препарата у животных с СД2 статистически достоверно снижали уровень общего холестерина в крови (рисунок 3А), триглицеридов (рисунок 3Б), способствовали меньшей степени снижения уровня антиатерогенных ЛВП (рисунок 3В) и статистически достоверно снижали уровень проатерогенных ЛНП (рисунок 3Г).

4. Влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина на содержание прооксидантных факторов в миокарде и в перфузате изолированного сердца крыс с СД2 (рисунок 4).

Данные рисунка 4 свидетельствуют о том, что все три ингибитора ДПП-4 достоверно снижали уровень инициатора липопероксидного процесса: супероксидного анион радикала кислорода в миокарде у животных с СД2 (по сравнению с крысами без применения ингибиторов ДПП-4), оказывая тем самым антиоксидантный эффект. При этом, наибольшее снижение уровня O_2^- наблюдалось у крыс, предварительно получавших вилдаглиптин. Как видно, все

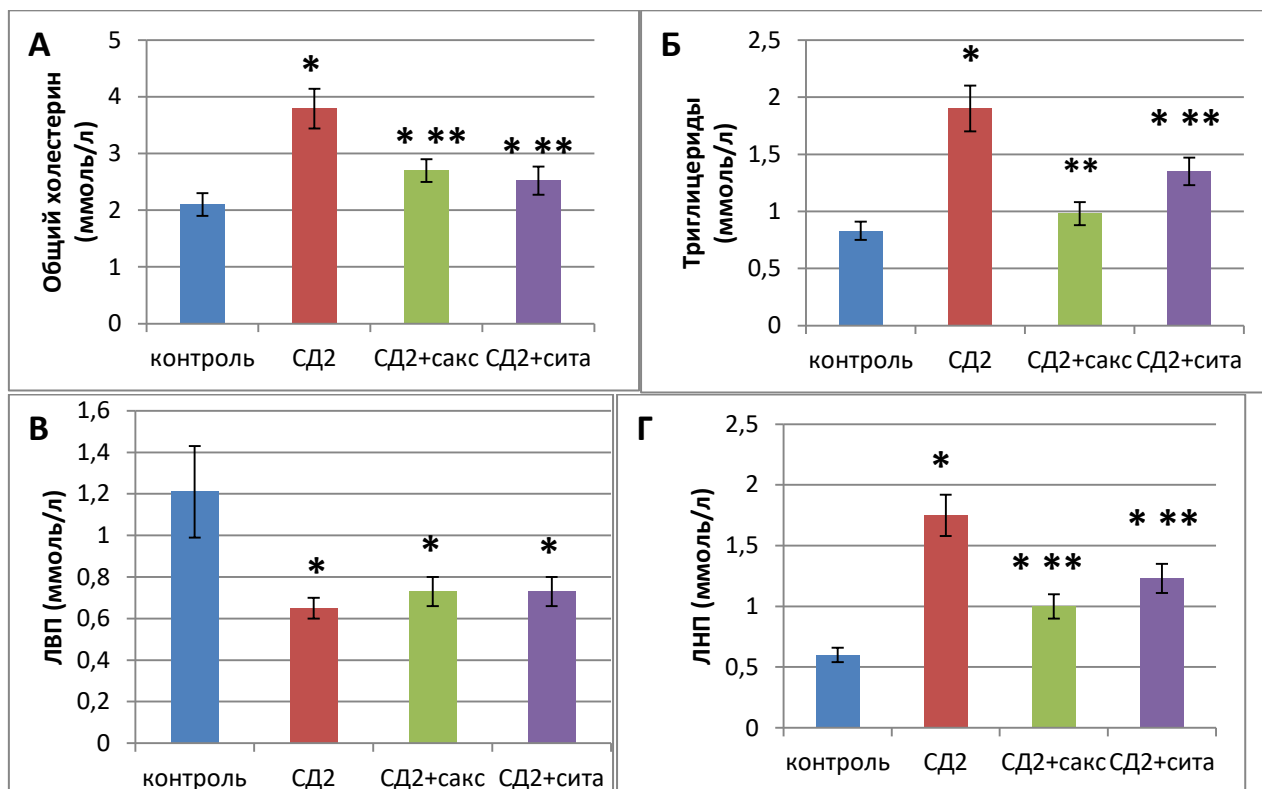


Рисунок 3. Влияние саксаглиптина и ситаглиптина на содержание общего холестерина (А), триглицеридов (Б), антиатерогенных ЛВП (В) и проатерогенных ЛНП (Г) в венозной крови крыс с СД2.

Обозначения те же, что на рис. 1.

три препарата статистически достоверно снижали содержание H_2O_2 в ткани миокарда у животных с СД2 в сравнении с не лечеными крысами с СД2. Выявлено также существенное различие в эффектах саксаглиптина в сравнении с ситаглиптином и вилдаглиптином.

Исследование показателя индекса перекисного окисления липидов (TBARS) в ткани миокарда крыс с СД2 показало, что у крыс с СД2 как до, так и после применения ингибиторов ДПП-4 он был повышен, но существенно не отличался от контрольного. По-видимому, трехнедельного периода моделирования СД2 было еще недостаточно для «наработки» вторичного продукта липопероксидации, выявляемого в реакциях TBARS.

Видно, что у крыс с СД2 уровень NO_2^- в миокарде существенно: в 1,4 раза снизился в сравнении с контролем ($p < 0,05$). При применении ингибиторов ДПП-4 содержание NO_2^- в миокарде достоверно увеличивалось в сравнении как с контрольными, так и с крысами с СД2.

После применения саксаглиптина и ситаглиптина уровень NO_2^- возрос в 2,0 раза ($p<0,05$), а после вилдаглиптина - в 1,9 раза ($p<0,05$).

В целом выявлено, что в миокарде крыс с СД2 существенно увеличивается содержание триггеров липопероксидации: O_2^- и H_2O_2 . Это свидетельствует о том, что у животных в процессе развития СД2 создаются условия для интенсификации свободнорадикальных процессов. Применяемые нами ингибиторы ДПП-4 статистически достоверно снижали в миокарде уровни прооксидантов: O_2^- и H_2O_2 . Одновременно с этим, уровень NO_2^- в нем повышался до нормы и выше под влиянием всех трех ингибиторов ДПП-4. Это дает основания допускать реализацию, в условиях их использования при СД2, как антиоксидантного, так и антиагрегантного и сосудорасширяющего действия NO_2^- .

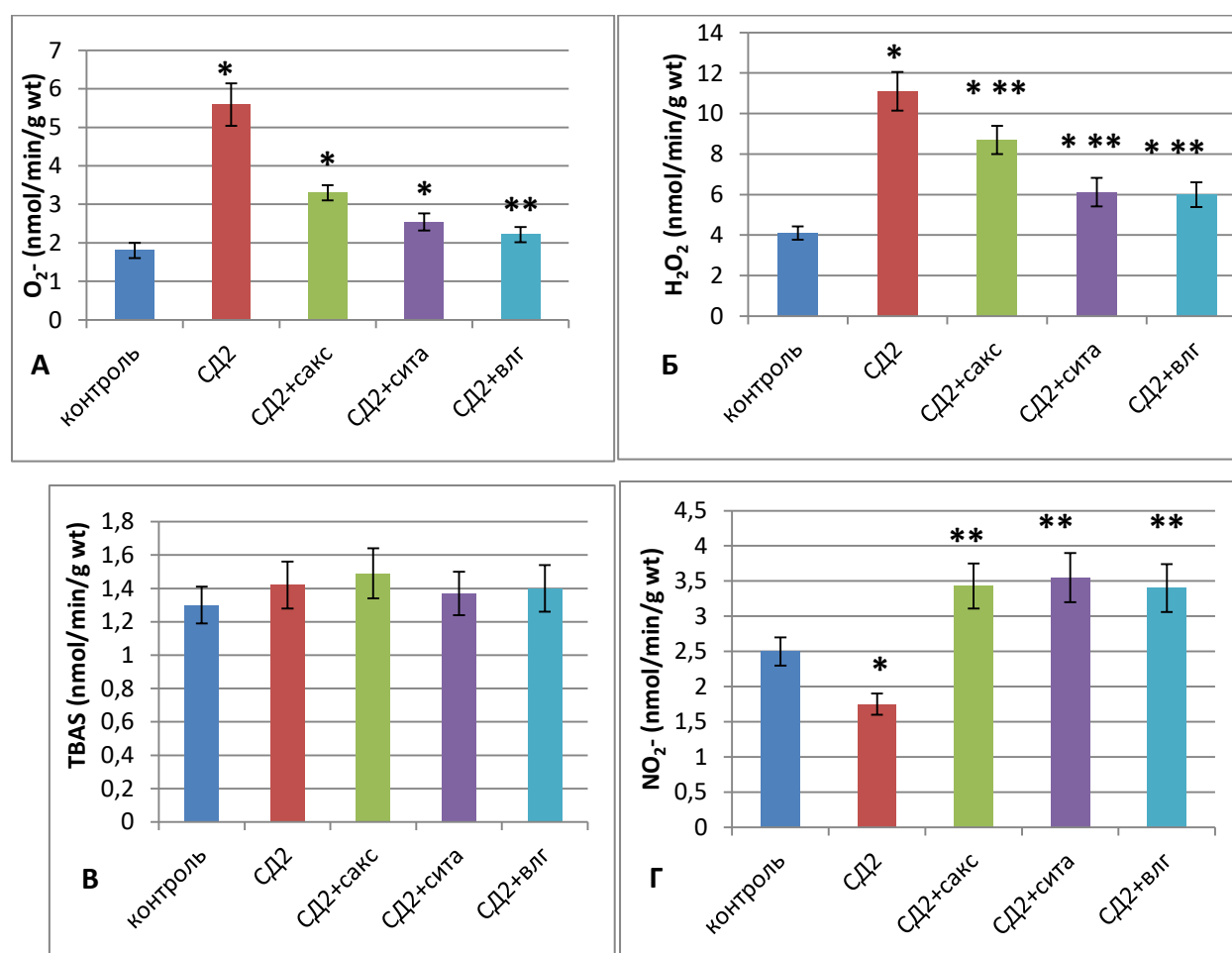


Рисунок 4. Влияни саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина на содержание супероксидного анион радикал (А), H_2O_2 (Б), TBARS (В) и NO_2^- (Г) в ткани миокарда у крыс с СД2.

Обозначения: СД2+вгл: животные с СД2, получавшие вилдаглиптин.

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина на показатели липопероксидного процесса в перфузате коронарных вен изолированного сердца крыс с СД2 (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, у крыс контрольной группы через 1 минуту от начала периода реперфузии миокарда после его 30-минутной гипоперфузии и стабилизации показателей липопероксидации в перфузате увеличивалось только содержание TBARS. Через 60 минут реперфузии миокарда уменьшалось содержания как TBARS, так NO₂⁻ и супероксидного анион радикала кислорода.

Таблица 3. Показатели состояния липопероксидного процесса в перфузате коронарных вен изолированного сердца крыс контрольной группы, крыс с СД2 и крыс с СД2, предварительно получавших в течение трех недель ситаглиптин и саксаглиптин

Точки записи показателей	Показатели липопероксидного процесса крыс контрольной группы			
Стабилизации 1 мин 60 мин	TBARS (нмоль/мл)	NO₂⁻ (нмоль/мл)	O₂⁻ (нмоль/мл)	H₂O₂ (нмоль/мл)
	12.75 ± 0.56	73.62 ± 3.61	35.40 ± 1.24	47.72 ± 2.85
	22.95 ± 1.55 *	74.42 ± 3.37	36.22 ± 1.28	48.52 ± 2.80
	16.39 ± 1.34 *#	46.51 ± 2.60*#	27.86 ± 1.04 *#	46.89 ± 2.57
Точки записи показателей	Показатели липопероксидного процесса у крыс с СД2			
Стабилизации 1 мин 60 мин	TBARS (нмоль/мл)	NO₂⁻ (нмоль/мл)	O₂⁻ (нмоль/мл)	H₂O₂ (нмоль/мл)
	20.43 ± 1.06	98.58 ± 3.51	50.74 ± 2.34	33.65 ± 2.08
	30.26 ± 1.82*	91.16 ± 3.82*	43.21 ± 2.31	39.89 ± 2.12
	27.55 ± 1.14*#	88.61 ± 3.91*	43.53 ± 2.21	36.96 ± 1.98
Точки записи показателей	Показатели липопероксидного процесса крыс с СД2+Ситаглиптин			
Стабилизации 1 мин 60 мин	TBARS (нмоль/мл)	NO₂⁻ (нмоль/мл)	O₂⁻ (нмоль/мл)	H₂O₂ (нмоль/мл)
	8.26 ± 2.61	113.20 ± 6.17	22.56 ± 0.94	31.91 ± 1.58
	9.40 ± 2.16	156.74 ± 7.27*	24.45 ± 1.18	32.49 ± 1.23
	7.22 ± 2.54	120.43 ± 6.41#	12.24 ± 0.79*#	31.61 ± 1.22
Точки записи показателей	Показатели липопероксидного процесса крыс с СД2+Саксаглиптин			
Стабилизации 1 мин 60 мин	TBARS (нмоль/мл)	NO₂⁻ (нмоль/мл)	O₂⁻ (нмоль/мл)	H₂O₂ (нмоль/мл)
	8.86 ± 2.65	118.74 ± 6.19	22.11 ± 1.11	32.51 ± 1.96
	7.34 ± 3.23	144.53 ± 7.28*	22.32 ± 1.16	37.82 ± 1.87*
	9.49 ± 3.49	128.67 ± 5.66	19.74 ± 1.08	30.72 ± 1.65#

Обозначения: точка **стабилизации**–точка стабилизация показателей СФМ к 30-й минуте периода гипоперфузии; **1, 60 мин** – 1, 60 минута периода реперфузии миокарда после 30 мин его гипоперфузии; * - p<0,05 по сравнению с точкой стабилизации; # - p<0,05 в сравнении с первой минутой периода реперфузии.

У животных с СД2 через 1 минуту от начала реперфузии миокарда в нем увеличивался только показатель TBARS, а через 60 минут наблюдалось снижение содержания в перфузате TBARS и NO₂⁻.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что в перфузате миокарда животных с СД2, которым предварительно вводили ситаглиптин, через минуту от начала его реперфузии увеличивалось содержание только NO_2^- . Через 60 минут реперфузии в миокарде снижались уровни O_2^- и NO_2^- .

Результаты исследований, приведенные в таблице 3 показывают, что у животных с СД2 после предварительного трехнедельного введения им саксаглиптина, через минуту от начала реперфузии миокарда в нем достоверно увеличивалось содержание NO_2^- и H_2O_2 . Однако, через 60 минут от начала реперфузии эти показатели падали ниже точки стабилизации.

В целом, исследование влияния ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина на показатели липопероксидного процесса в миокарде левого желудочка изолированного сердца intactных крыс и животных с СД2 выявило наличие у указанных препаратов антиоксидантного и, как следствие - кардиопротективного действия.

5. Влияние ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина на активность антиоксидантных факторов крови крыс с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа (рисунок 5).

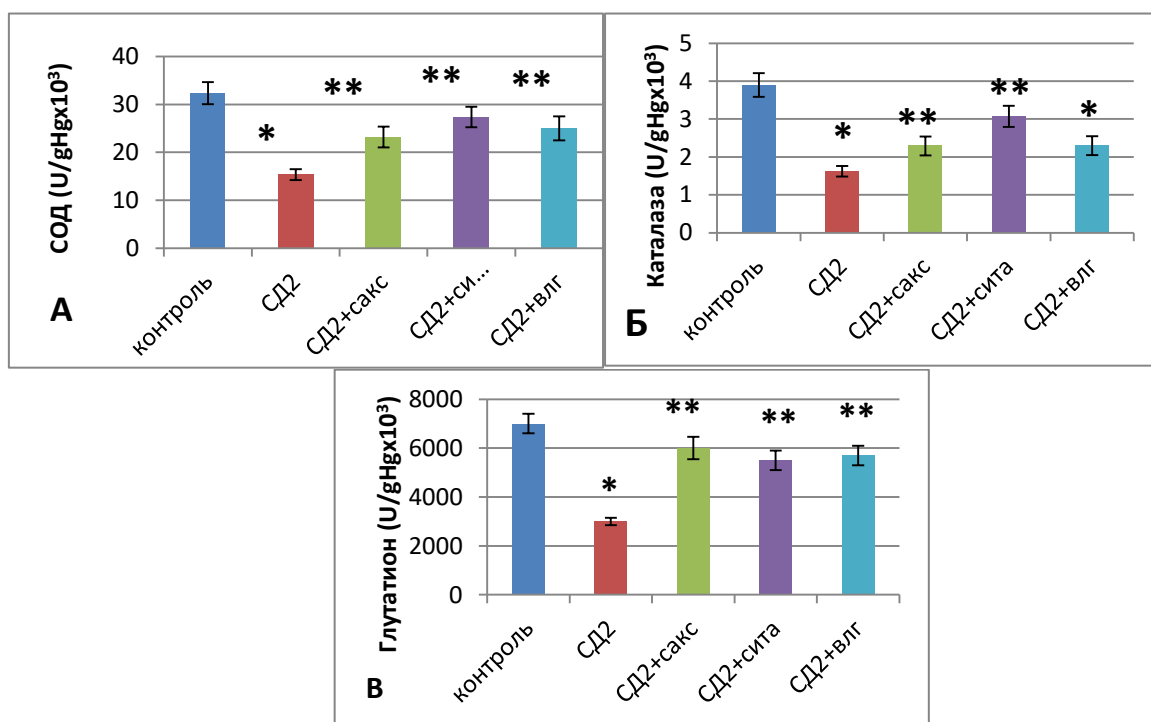


Рисунок 5. Влияние саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина на активность СОД (А) и каталазы (Б) и содержание восстановленного глутатиона (В) в лизате эритроцитов крови животных с СД2

Обозначения те же, что на рисунке 4.

Данные рисунка 5 свидетельствуют о том, что все три препарата статистически достоверно увеличивали активность СОД в крови животных с СД2, хотя значения активности

СОД в этих группах животных были ниже, чем в контроле. При этом обнаружено, что применение ситаглиптина приводило к наибольшему увеличению активности СОД.

Одновременно все три препарата статистически значимо повышали активность каталазы в лизате эритроцитов крови животных с СД2 (в большей степени - ситаглиптина по сравнению с саксаглиптином и вилдаглиптином; $p < 0,05$).

Видно, что у крыс с СД2 достоверно снижена в лизате эритроцитов крови эффективность исследованных нами факторов антиоксидантной защиты. Профилактическое применение ингибиторов ДПП-4 у крыс с СД2 обеспечивало закономерное увеличение уровней активности СОД, каталазы и содержания глутатиона в крови, то есть - восстановление эффективности системы антиоксидантных факторов организма. При этом, более выраженным такой феномен был у животных с СД2, получавших ситаглиптин.

В целом, этот фрагмент работы показал, что в ткани миокарда крыс с СД2 существенно повышены уровни прооксидантов: супероксидного анион радикала кислорода и H_2O_2 , являющихся инициаторами липопероксидного процесса.

Выявлено также, что у крыс с сахарным диабетом наблюдается значительное снижение активности антиоксидантного фермента: СОД и одновременно - существенное повышение уровня перекиси водорода, обладающей высокой прооксидантной активностью. Это сочетается с закономерной избыточной инициацией окислительного стресса у животных с СД2.

В дополнение к снижению активности СОД в крови крыс с СД2 понижена активность каталазы, фермента, представляющего вторую линию антиоксидантной защиты за счет преобразования H_2O_2 в воду и молекулярный кислород. В связи со снижением активности СОД и последующим накоплением избытка супероксидного анион радикала кислорода создаются условия для его взаимодействия с окисью азота с образованием еще более токсичного пероксинитрита. Наши фактические данные подтверждают этот факт, поскольку у крыс с СД2 зарегистрированы более низкие уровни нитритов. Это дает основания косвенно допускать возможность образования молекулы монооксида азота, обладающей вазодилатирующим действием. Сниженные уровни NO^+ в сочетании с повышенными уровнями O_2^- , подтверждают допущение о том, что при СД2 образуются еще более токсичные молекулы пероксинитрита. Известно, что увеличение генерации активных форм кислорода (АФК) и снижение уровня оксида азота приводит к активации перекисного окисления липидов.

Вместе с тем, наше исследование не выявило статистически значимого увеличения показателя TBARS. Возможным объяснением этого факта может быть недостаточно длительная продолжительность индуцированного СД2 (семь недель) до взятия образца.

Вполне вероятно, что бо́льшая длительность и прогрессирование сахарного диабета могло бы приводить к увеличению этого показателя.

Все использованные нами ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин, саксаглиптин и вилдаглиптин оказывали существенное влияние на уровень и активность в миокарде прооксидантных и антиоксидантных факторов у животных с СД2. Наряду с этим, отмечены и различия в их эффектах по отдельным параметрам. Из всех трех препаратов этой группы вилдаглиптин оказывал наиболее выраженное воздействие на процесс генерации АФК. Трехнедельного внутрибрюшинного применения вилдаглиптина у крыс с СД2 было достаточно для получения статистически значимого снижения уровней прооксидантных агентов. Этот эффект можно объяснить активацией первой и второй антиоксидантных линий защиты организма, то есть увеличением активности как СОД, так и каталазы, что и наблюдается у животных с СД2. Два других использованных нами препарата показали статистически значимое снижение в миокарде уровня АФК и увеличение активности СОД и каталазы в лизате эритроцитов крови.

Помимо влияния на ферменты с антиоксидантной активностью, все применяемые нами ингибиторы ДПП-4 способствовали увеличению содержания глутатиона, также обладающего антиоксидантным свойством. При этом, ситаглиптин обеспечивал наиболее выраженный эффект по активации факторов системы антиоксидантной защиты. Такой эффект ситаглиптина может быть связан с тем, что он принадлежит к группе непептидомиметиков. Эти вещества, как известно, создают нековалентные связи с каталитическим доменом ферментов ДПП-4, что приводит к значительному и очень быстрому их ингибированию.

Общее заключение. В целом, результаты работы показали, что ингибиторы ДПП-4 саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин обеспечивают антигипергликемический (антидиабетический), антатерогенный и кардиопротективный эффект при гипо- и последующей реперфузии миокарда левого желудочка сердца раствором Кребса-Хензеляйта как у интактных крыс, так и у животных с СД2, индуцированным стрептозотоцином.

С учетом результатов настоящего исследования есть основания допускать, что уменьшение и/или предотвращение массивированного окислительного стресса и повреждения миокарда под воздействием ингибиторов ДПП-4 при сахарном диабете 2-го типа имеет существенное значение для сохранения сократительной функции сердца. Это подтверждается данными о тенденции к восстановлению и нормализации у этих животных структурно-геометрических характеристик и показателей кардиодинамики.

Важно, что ингибиторы ДПП-4 являются эффективными оральными антигипергликемическими средствами, а также обладают существенным кардиопротективным действием у животных с СД2. Это позволяет считать, что в будущем,

препараты из группы ингибиторов ДПП-4, после дополнительных исследований сигнальных путей реализации их действия, могут послужить эффективным средством фармакологического preconditionирования сердца у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

ВЫВОДЫ

1. Предварительное трехнедельное раздельное введение *per os* крысам с индуцированным стрептозотоцином сахарным диабетом 2-го типа ингибиторов дипептидилпептидазы-4: ситаглиптина и саксаглиптина снижает степень выраженности диабета, что проявляется уменьшением у животных с СД2 уровня гипергликемии при пероральной нагрузке глюкозой, т.е. признаком снижения инсулинорезистентности тканей. Это позволяет рекомендовать применение указанных ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для патогенетической терапии сахарного диабета второго типа.
2. Применение ингибиторов ДПП-4: ситаглиптина и саксаглиптина обеспечивает у крыс с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа кардиопротективный эффект. Об этом свидетельствуют: - снижение, повышенного до введения ингибиторов ДПП-4, диастолического давления в левом желудочке сердца; - меньшая степень понижения, под влиянием ситаглиптина и саксаглиптина, показателей сократительной функции миокарда и - объема коронарного протока перфузата. Эти факты являются основанием для рекомендации применения указанных ингибиторов ДПП-4 с целью кардиопротекции как при СД2, так и при гипо- и реперфузии миокарда при нем.
3. Раздельное введение в течение 3-х недель *per os* крысам ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и ситаглиптина обеспечивает существенное антиатерогенное действие у животных с сахарным диабетом 2-го типа. Об этом свидетельствует значительное снижение уровня в крови проатерогенных веществ: холестерина и триглицеридов низкой плотности при одновременной тенденции к повышению содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, в сравнении с крысами без введения указанных препаратов.
4. Применение ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина значительно снижает в миокарде животных с сахарным диабетом 2-го типа содержание прооксидантных факторов: супероксидного анион радикала кислорода и перекиси водорода, инициирующих и потенцирующих липопероксидные реакции, продукты которых оказывают существенное цитотоксическое действие на кардиомиоциты. Это свидетельствует о наличии у указанных препаратов антиоксидантного и, обусловленного этим, кардиопротективного эффекта.

5. Трехнедельное введение крысам рег ос ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и, особенно, ситаглиптина, а также вилдаглиптина, обеспечивает существенное повышение у крыс с сахарным диабетом 2-го типа эффективности антиоксидантной системы организма, включающей супероксиддисмутазу, каталазу и глутатион. Это аргументирует рекомендацию по применению указанных ингибиторов ДПП-4 с целью снижения степени альтерации сердца при сахарном диабете 2-го типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Наличие высокой антидиабетической эффективности и саксаглиптина и ситаглиптина у животных с СД2 позволяет рекомендовать к апробации указанные ингибиторы ДПП-4 для профилактики и патогенетической терапии сахарного диабета второго типа в клинике.

Данные о существенно меньшей степени снижения показателей сократительной функции у животных с СД2 в условиях предварительного применения и ситаглиптина и саксаглиптина являются основанием для рекомендации применения указанных ингибиторов ДПП-4 с целью кардиопротекции при сахарном диабете второго типа.

Результаты исследования о значительном снижении в миокарде и крови у крыс с СД2 содержания проатерогенных липидов (холестерина и триглицеридов низкой плотности) при одновременной тенденции к повышению уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности при применении и ситаглиптина и саксаглиптина аргументируют рекомендацию по апробации антиатерогенного действия указанных ингибиторов ДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом второго типа.

Выявленный в работе факт об антиоксидантном действии ситаглиптина и саксаглиптина в миокарде у животных с СД2 может быть учтен в клинике при апробации указанных ингибиторов ДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом второго типа с целью кардиопротекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. The effects of dpp4 inhibitors on lipid status and blood pressure in rats with diabetes mellitus type 2.- **Bolevich St.**, Draginic N., Andjic M., Jeremic N., Bolevich Se., Litvitskiy P., Jakovljevic V.- **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research**. – 2019. - vol.20(4).- p.301-307.

2. The effect of the chronic administration of dpp4-inhibitors on systemic oxidative stress in rats with diabetes type 2. – **Bolevich St.**, Milosavljevic I., Draginic N., Andjic M., Jeremic N., Bolevich Se., Litvitsky P., Jakovljevic V.- **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research**. – 2019.- vol.20(3).- p.199-206.

3. The effects of hyperbaric oxygen therapy on redox balance in patients with diabetes type 2. - Srejovic I., Tepic S., Petkovic A., Jeremic N., Zivkovic V., Bolevich Se., Bradic J.,

Milosavljevic I., **Bolevich St.**, Jakovljevic V. - CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia, p.69.

4. The effect of the chronic administration of dpp4- inhibitors on systemic oxidative stress in rats with diabetes type 2. - Milosavljevic I., **Bolevich St.**, Jeremic N., Zivkovic V., Srejovic I., Jeremic J., Draginic N., Andjic M., Bolevich Se., Jakovljevic V. - CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia, p.205.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода
ГПК – глюкоза плазмы крови
ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КП - коронарный поток (проток)
ЛВП – липопротеины высокой плотности
ЛЖ – левый желудочек
ЛНП – липопротеины низкой плотности
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СОД – супероксиддисмутаза
СФМ – сократительная функция сердца
ЧСС – частота сердечных сокращений
DLVP - диастолическое давление в левом желудочке
SLVP – систолическое давление в левом желудочке
dp/dtmax - максимальная скорость изменения давления в полости левого желудочка
dp/dtmin – минимальная скорость изменение давления в левом желудочке
H₂O₂ – перекись водорода
IVSd- толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы
IVSs -толщина межжелудочковой перегородки в конце систолы
LVPVd - толщина стенки ЛЖ в конце диастолы
LVPVs - толщина задней стенки ЛЖ в конце систолы

NO_2 – нитрит

O_2^- - супероксидный анион радикал

TBARS – индекс перекисного окисления липидов