

## ИНКРЕТИНОВЫЕ ПЕПТИДЫ: НОВЫЕ МИШЕНИ В КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА

© Тарасова А.П.<sup>1</sup>, Покровский М.В.<sup>2</sup>, Даниленко Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа (БОКБ)

Россия, 308007, Белгородская область, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

В настоящее время не существует эффективного клинического лечения ишемически-реперфузионных повреждений миокарда. Однако рассматривается несколько новых терапевтических стратегий, в том числе применение инкретиномиметиков. Хотя основные физиологические функции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) связаны с гликемическим контролем, все больше данных свидетельствует о том, что ГПП-1 также может играть важную роль в сердечно-сосудистой системе.

В обзоре основное внимание уделено экспериментальным результатам кардиопротекторных эффектов инкретиномиметиков, включая аналоги ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4), а также обсуждаются потенциальные механизмы, лежащие в основе их действия. Есть предположение, что они могут быть связаны с опосредованным влиянием рецептора ГПП-1 на активацию ряда киназ PKC/Akt, p44/42 и PKA, предупреждая апоптоз и гибель кардиомиоцитов. Кроме того, ГПП-1 может защищать миокард от ишемии, являясь миметиком фармакологического preconditionирования, оказывая влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы (K<sup>+</sup>АТФ). Недавние исследования показали, что агонисты ГПП-1 могут снижать степень окислительного стресса, уменьшая уровни активных форм кислорода (АФК) или снижая активность НАДФН-оксидазы. В то же время причина и механизмы наблюдаемого положительного влияния инкретиномиметиков на кардиопротекцию в экспериментальных исследованиях продолжают изучаться.

**Ключевые слова:** ишемия-реперфузия; глюкагоноподобный пептид-1; ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа; кардиопротекция.

**Тарасова Алла Павловна** – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 2, БОКБ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-7296-0022. E-mail: [tarasova\\_ap@mail.ru](mailto:tarasova_ap@mail.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Покровский Михаил Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-1493-3376. E-mail: [pokrovskii@bsu.edu.ru](mailto:pokrovskii@bsu.edu.ru)

**Даниленко Людмила Михайловна** – д-р фарм. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-6101-8712. E-mail: [danilenko\\_l@bsu.edu.ru](mailto:danilenko_l@bsu.edu.ru)

Впервые об инкретинах заговорили в 1902 г., когда английский физиолог W.M. Bayliss идентифицировал первый гормон кишечника и назвал его «секретин», предположив, что он может участвовать в гомеостазе глюкозы. В 1930 году сырой секрет был успешно разделен на две фракции бельгийским физиологом по имени Жан Ла Барре и было показано, что одна фракция стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы (секретин), а другая снижает уровень глюкозы в плазме (инкретин). В 1932 году La Barre придумал термин «incrétine» [12]. В 1964 г. Elrick и соавт. открыли «инкретиновый эффект», заключающийся в том, что инкретиновые гормоны – глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 регулируют уровень глюкозы в крови в ответ на пероральный прием глюкозы [2]. В настоящее время инкретины представляют собой большое семейство молекул, называемое «суперсемейством глюкагона пептидных гормонов».

ГПП-1 секретируется L-клетками в виде двух биологически активных изоформ: ГПП-1 (7-37) и

доминирующей формы ГПП-1 (6-37) [16]. Выводятся они почками и инактивируется ДПП-4 (мембранная пептидаза II типа) еще до того, как она покидает желудочно-кишечный тракт. Период полураспада циркулирующего природного биологически активного ГПП-1 составляет менее 2 минут. Ингибиторы ДПП-4, например, глиптины повышают концентрацию циркулирующего ГПП-1 в 2 раза. Инкретиномиметики (эксенатид, лираглутид) работают путем стимуляции рецептора ГПП-1, напрямую стимулируя ГПП-1R. ГИП секретируется нейроэндокринными K-клетками, присутствующими в желудке и проксимальном тонком кишечнике, и имеет период полураспада около 7 минут у здоровых людей и 5 минут у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [6].

Инкретиновые гормоны усиливают секрецию инсулина, стимулированную пищеварением из β-клеток поджелудочной железы, на глюкозозависимой манер, что составляет от 20 до 60% общей послеобеденной секреции инсулина у здоровых людей. Также ГПП-1 снижает секрецию глюкагона в поджелудочной

железе при гипергликемии, что прекращается при уровнях глюкозы <4 ммоль/л [1].

Уровни плазмы ГПП-1 повышаются в течение 10-15 мин от приема пищи и достигают пиковых уровней 15-50 пмоль/л на 40 минуте. Кроме того, ГПП-1, как и инсулин, секретируется пульсирующим образом с частотой, сравнимой с частотой панкреатических гормонов.

Ген для человеческого ГПП-1R локализуется в хромосоме 6p21, а рецептор состоит из функционального рецептора, связанного с G-белком с 463 аминокислотами, с семиспиральным трансмембранным доменом, с которым ГПП-1 и его аналоги связываются [16].

Пути передачи сигнала ГПП-1 и его аналогов в  $\beta$ -клетке поджелудочной железы опосредуются через аденилатциклазу и пути цАМФ/РКА, чтобы потенцировать индуцированное глюкозой закрытие  $K^+$  АТФ-зависимых чувствительных каналов, тем самым создавая клеточную деполяризацию через  $Ca^{2+}$ -зависимые каналы и приток  $Ca^{2+}$ , который вводит в действие экзотоз инсулина [24]. ГПП-1 также может непосредственно стимулировать проникновение  $Ca^{2+}$  в клетку посредством активации дигидропиридиночувствительных рецепторов [36] и мобилизации  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо [27].

Эндогенный амид GLP-1 (7-36) быстро разлагается на амид GLP-1 (9-36) с помощью фермента дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), имея чрезвычайно короткий период полураспада 1-2 минуты.

Косвенное влияние питательных веществ на высвобождение ГПП-1 опосредуется через вегетативную нервную систему (блуждающий нерв), где афферентные сигналы (блуждающий нерв) переносят импульсы в восходящие центры в головной мозг (гипоталамус, миндалины), чтобы модулировать питание, вызывать насыщение или анорексию. Предполагается также, что парасимпатическая система (блуждающая нервная система) способна влиять на эфферентные сигналы, чтобы непосредственно влиять на высвобождение ГПП-1 [23].

Стимуляция ГПП-1R может приводить к цитопротекции и антиапоптозу во всех типах тканей, имеющих данный рецептор. В связи с тем, что поджелудочная железа, мозг, сердце и другие органы имеют точно такой же тип ГПП-1R, то целесообразно предположить, что цитопротективное действие будет распространяться на все типы тканей, поскольку они имеют один и тот же рецепторный тип [3, 5].

## ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Поиск кардиопротективных стратегий для противодействия опасным последствиям ишемически-реперфузионных повреждений все еще продолжается. Растущее понимание механизмов его повреждающего действия способствует выявлению потенциальных целей для фармакологического вмешательства. Продемонстрировано, что огромное количество фармакологических агентов обеспечивает кардиозащиту на различных экспериментальных моделях, включая инкретиномиметики. Многочисленные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на благоприятную роль инкретиномиметиков в кардиопротекции миокарда, в том числе при ишемически-реперфузионном повреждении [4, 7, 9, 20, 33, 38].

В ряде экспериментальных исследований установлено, что активация глюкагоноподобного рецептора с помощью лираглутида до моделирования инфаркта миокарда вызывает кардиопротекцию у мышей дикого типа [15]. Кроме того, лираглутид снижал гипертрофию сердца (отношение массы желудочка к массе тела) и уменьшал размер зоны инфаркта [14].

Доказано, что сниженная экспрессия глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в почечных артериях у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) приводит к более значительным повреждениям при ишемически-реперфузионным повреждениям, однако введение эксенатида улучшает эффекты вазорелаксации при гипертензии [10].

При изучении защитного эффекта эксенатида с использованием модели ишемии/реперфузии в эксперименте *in vitro* на клетках H9c2 выявлен его кардиопротекторный эффект, выражающийся в снижении апоптоза [17, 40].

На крысиной модели ишемии-реперфузии длительное лечение ликсисенатидом уменьшало размер инфаркта и улучшало сократительную способность сердца.

При остром инфаркте миокарда у свиней ингибитор ДПП-4 значительно ограничивал размер инфаркта, уменьшая реперфузионное повреждение, снижая концентрации пирувата и лактата в условиях гипоксии на фоне ишемии и последующей реперфузии [32].

На изолированном перфузированном сердце крысы продемонстрировано, что ГПП-1 работает независимо от изменения уровня инсулина/глюкозы, обеспечивая кардиопротекцию при ишемии/реперфузии, значительно уменьшая размер в зоне риска. В условиях ишемии/реперфузии у кроликов введение ГПП-1 способствовало снижению потери массы

кардиомиоцитов [8]. У собак при коронарной окклюзии в течение суток ГПП-1 снижала зону акинеза [13]. В одном из исследований изучалось защитное действие ситаглиптина, ингибитора дипептидилпептидазы-4, в отношении ишемии/реперфузии почек и сердца. Эффекты ситаглиптина сравнивали с петлевым диуретиком фуросемидом. Кроме того, изучали их комбинированное введение. У анестезированных самцов крыс линии Wistar индуцировали ишемию путем окклюзии обеих почечных ножек в течение 30 минут с последующей реперфузией в течение 24 часов. Ситаглиптин и фуросемид улучшали состояние тканей сердца и почек, подавляя содержание малонового диальдегида, NO и iNOS, и увеличивая активность глутатиона и антиоксидантных ферментов в обеих тканях [37].

Таким образом, в целом можно отметить, что плеiotропное действие разных препаратов ГПП-1 обладает положительным воздействием на сердечно-сосудистую систему при ишемии миокарда. Тем не менее вполне возможно, что у разных препаратов ГПП-1 существует различная степень эффективности, что прослеживается в ряде экспериментальных работ.

#### ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ

Есть предположение, что цитопротекторное действие на миокард у инкретиномиметиков может быть связано с опосредованным влиянием рецептора ГПП-1 на активацию ряда киназ PI3K/Akt, p44/42 и PKA, предупреждая апоптоз и гибель кардиомиоцитов [18, 30]. Так, при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда кардиопротекция может быть опосредована активацией ряда киназ RISK-пути (Reperfusion injury salvage kinasу) – протеинкиназы A, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B и экстрацеллюлярных сигнально-регулируемых киназ (ERK1/2). ГПП-1 может защищать миокард от ишемии, являться миметиком фармакологического preconditionирования, снижая проницаемость митохондриальных пор и блокируя перегрузку ионами  $Ca^{2+}$ , запуская антиапоптотические пути [32]. Отмечено, что защитный эффект preconditionирования полностью нивелировался при предварительном введении ERK1/2 и PI3K, которые являются ингибиторами RISK киназ [29]. Активация PI3K приводит к фосфорилированию и инактивации проапоптотического пептида BAD, заставляя его связываться с белками BAD, которые являются проапоптотическим членом семейства Bcl-2, ко-

торый может вытеснять Вах из связывания с Bcl-2 и Bcl-xl, что приводит к гибели клеток [31].

Сообщается, что ГПП-1 и его аналоги ингибируют апоптоз кардиомиоцитов путем регуляции сигнального пути N-концевой протеинкиназы c-Jun (13), пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Ингибитор цАМФ Rp-cAMP отменил защиту ГПП-1, подтвердив возможный путь кардиопротекции ГПП-1. Защита также была отменена ингибитором PI3K LY294002 и митоген-активированным ингибитором протеинкиназы p44/42 UO126, подразумевая, что оба этих пути могут участвовать в кардиопротекции, опосредованной ГПП-1. Каждый из этих путей может действовать параллельно [35].

Предполагается и рецептор-независимый механизм кардиопротекции у агонистов ГПП-1. Считают, что ранее биологически неактивный первичный метаболит ГПП-1, который образуется после взаимодействия с ингибитором ДПП-4, также способен выполнять цитопротективную роль, подавляя процессы клеточной смерти в кардиомиоцитах в условиях ишемически-реперфузионных повреждений посредством PI3 и ERK 1/2-зависимых киназ [19, 39].

Есть предположение, что ГПП-1 активирует антиоксидантный ген геммоксигеназы-1 (HO-1). Повышенная экспрессия HO-1 индуцируется различными факторами, такими как цитокины (интерлейкин-10, фактор некроза опухолей), эндотоксины, ангиотензин II, гипоксия и различными лекарственными средствами, в том числе инкретиномиметиками [21].

Усиление экспрессии гем-оксигеназы-1 в условиях оксидативного стресса, который возникает при ишемически-реперфузионных повреждениях, может играть адаптивную роль в ответ на оксидативное повреждение и уменьшать гибель кардиомиоцитов. Интересно, что антиоксидантные эффекты агонистов ГПП-1 могут быть связаны с индукцией NADPH-хинон-оксидоредуктазы-1 в эндотелиальных клетках [21, 27].

Увеличение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы было выше у животных, получавших эксенатид, что снижало окислительный стресс при ишемии-реперфузии. Также одним из механизмов кардиопротекции может быть непосредственная стимуляция рецепторов ГПП-1 на гладкомышечных клетках сосудов [25]. Лечение лираглутидом снижает TNF- $\alpha$ -индуцированный окислительный стресс и воспаление в эндотелиальных клетках [15].

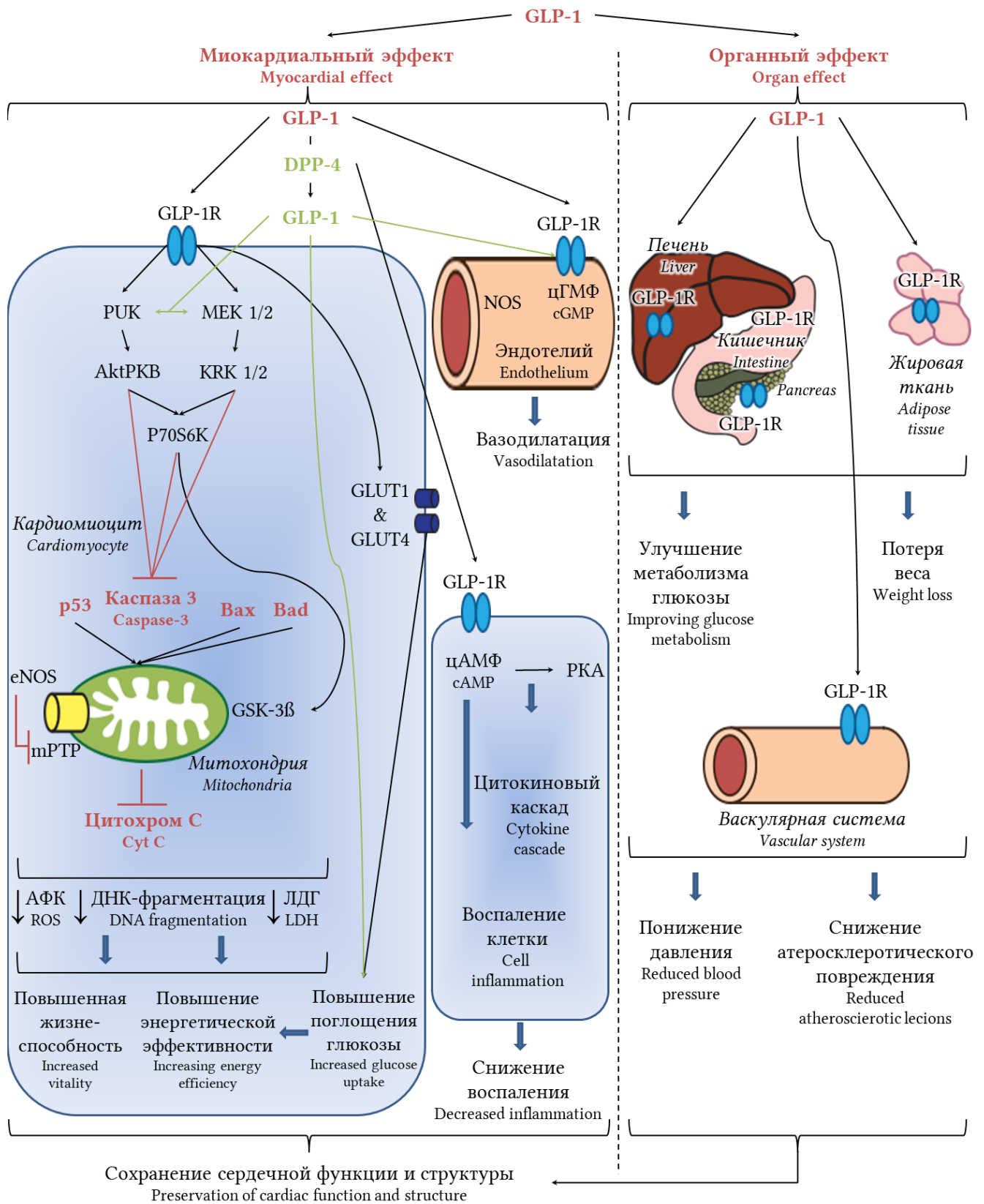


Рис. 1. Схематическое представление предлагаемых путей, с помощью которых ГПП-1 может оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему. Комбинация эффектов ГПП-1 на миокард (то есть предотвращение апоптоза и некроза в кардиомиоцитах путем активации пути RISK, увеличение метаболизма глюкозы, сосудорасширяющее и противовоспалительное действие) с метаболическим и сосудистым эффектом ГПП-1 на системном уровне способствует улучшению сердечной деятельности.

Fig. 1. A schematic representation of the proposed pathways by which GPP-1 can influence the cardiovascular system. The combination of the effects of GPP-1 on the myocardium (that is, preventing apoptosis and necrosis in cardiomyocytes by activating the RISK pathway, increasing glucose metabolism, vasodilating and anti-inflammatory effects) with the metabolic and vascular effect of GPP-1 at the systemic level contributes to improved cardiac activity.

Также доказано, что ингибирование ДПП-4 способствует, кроме увеличения концентрации нативного ГПП-1, расщеплению и инактивированию ряда кардиоактивных пептидов, таких как нейропептид Y, мозговой натрийуретический пептид, SDF-1 [28, 35].

Схематическое представление предлагаемых путей влияния глюкагоноподобного пептида на сердечно-сосудистую систему представлено на рис. 1.

В течение последних трех десятилетий методы лечения для уменьшения ишемического повреждения, в основном, реперфузионного, широко используются в клинической практике. Значительное снижение показателей смертности, достигнутое с помощью этих методов лечения, привело к смещению акцента с усилий по снижению смертности на акцент устранения последствий выживаемости с постинфарктной сердечной недостаточностью. Размер инфаркта является основным фактором, определяющим хроническую сердечную недостаточность, продолжительность жизни. После большого успеха стратегий по уменьшению ишемических повреждений пришло время сосредоточить усилия на методах лечения для уменьшения реперфузионных повреждений, но в последние несколько лет лишь немногие вмешательства успешно прошли стадию подтверждения концепции. Убедительные доказательства того, что инкретиномиметики обеспечивают высокую кардиопротекцию и улучшают систолическую и диастолическую функцию левого желудочка в различных моделях ишемически-реперфузионных повреждениях, являются перспективным направлением для дальнейшего изучения. Таким образом, на сегодняшний день система инкретинов может являться потенциальной мишенью в коррекции сердечно-сосудистых повреждений. Тем не менее еще недостаточно доказательств их кардиопротекции при ишемии-реперфузии и мало изучены механизмы, лежащие в их основе.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Далимова Г.А. Роль инкретиновой системы в развитии сахарного диабета II типа. Возможности терапии. *Молодой ученый*. 2017;34:12-17
2. [Dalimova G.A. The role of the incretin system in the development of type II diabetes. Therapy options. *Young scientist*. 2017;34:12-17 (in Russ.)] URL: <https://moluch.ru/archive/168/45447/>
3. *Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритм диагностики, профилактики и лечения: пособие для врачей*. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Москва: Перспектива, 2007. 24 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. *Ischemic heart disease and diabetes mellitus: an algorithm for diagnosis, prevention and treatment: a guide for doctors*. Moscow: Perspektiva, 2007. 24 p. (in Russ.)]
4. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е., Коновалова Г.Г., Недосугова Л.В., Каминный А.И., Тихазе А.К., Агеев Ф.Т. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;140(7):48-51 [Lankin V.Z., Lisina M.O., Arzamastseva N.E., Konovalova G.G., Nedosugova L.V., Kaminniy A.I., Tikhaze A.K., Ageev F.T., et al. Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsini*. 2005;140(7):48-51 (in Russ.)]
5. Малородова Т.Н. Сравнительная оценка эффективности безафибрата и метформина у больных ИБС и нарушенной толерантностью к глюкозе. *Фундаментальные исследования*. 2007;11:25 [Malorodova T.N. Comparative evaluation of the effectiveness of bezafibrat and Metformin in patients with IHD and impaired glucose tolerance. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2007;11:25 (in Russ.)] URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=3694>
6. Симаненкова А.В., Жигалова А.А., Шумеева А.Г., Чефу С.Г., Кулакова М.Э., Остроухова Е.Н., Власов Т.Д. Нейропротективное действие агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(5):156-159 [Simonenkova A.V., Zhigalova A.A., Shumeev A.G., Chefu S.G., Kulakova M.E., Ostroukhova E.N., Vlasov T.D. Neuroprotective effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist. *Bashkortostan Medical Journal*. 2014;9(5):156-159 (in Russ.)]
7. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(1):66-75 [Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Bolotova E.V. Cardiovascular effects of incretin-based therapies and their therapeutic potential. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2017;72(1):66-75 (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn732
8. Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F., Panagiotou A., Kita M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabet Obes Metabol*. 2011;13:302-312. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01345.x
9. Al-Awar A., Almási N., Szabó R., Takacs I., Murlasits Z., Szűcs G., Török S., Pósa A., et al. Novel Potentials of the DPP-4 Inhibitor sitagliptin against

- ischemia-reperfusion (I/R) injury in rat ex-vivo heart model. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3226. DOI: 10.3390/ijms19103226
9. Almutairi M., Al Batran R., Ussher J.R. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides.* 2019;111:26-32. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.09.002
  10. Chang G., Liu J., Qin S., Jiang Y., Zhang P., Yu H., Lu K., Zhang N., et al. Cardioprotection by exenatide: A novel mechanism via improving mitochondrial function involving the GLP-1 receptor/cAMP/PKA pathway. *Int J Mol Med.* 2018;41(3):1693-1703. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3318
  11. Chiang C.E., Wang K.L., Cheng H.M., Sung S.H., Chao T.F. Second Revolution in Cardiovascular Prevention. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(4):327-336 DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000276
  12. Erdogdu O., Nathanson D., Sjöholm A., Nystrom T., Zhang Q. Exendin-4 Stimulates Proliferation of Human Coronary Artery Endothelial Cells Through eNOS-, PKA- And PI3K/Akt-dependent Pathways and Requires GLP-1 Receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;325(1-2):26-35. DOI: 10.1016/j.mce.2010.04.022
  13. Giblett J.P., Hoole S.P. Letter in response to glucagon-like peptide-1 mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res.* 2017;113(1):13. DOI: 10.1093/cvr/cvw237
  14. Hirano T., Mori Y. Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in experimental animals. *J Diabetes Investig.* 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):80-86. DOI: 10.1111/jdi.12446
  15. Huisamen B., Genis A., Marais E., Lochner A. Amanda Lochner. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(1):13-20. DOI: 10.1007/s10557-010-6271-7
  16. Kaviani-pour M., Ehlers M.R., Malmberg K., Ronquist G., Ryden L., Wikström G., Gutniak M. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium. *Peptides.* 2003;24(4):569-578. DOI: 10.1016/s0196-9781(03)00108-6
  17. Khat D.Z., Husain M. Molecular mechanisms underlying the cardiovascular benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep.* 2018;18(7):45. DOI: 10.1007/s11892-018-1011-7
  18. Khedr R.M., Ahmed A.A.E., Kamel R., Raafat E.M. Sitagliptin attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury via cAMP/PKA, PI3K/Akt pathway in a glucagon-like peptide 1 receptor-dependent manner. *Life Sci.* 2018;211:31-39. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.09.013
  19. Liu C., Liu Y., He J., Mu R., Di Y., Shen N., Liu X., Gao X., et al. Liraglutide Increases VEGF Expression via CNPY2-PERK Pathway Induced by Hypoxia/Reoxygenation Injury. *Front Pharmacol.* 2019;10:789. DOI: 10.3389/fphar.2019.00789.
  20. Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G., Kazakova E.E., Urojevskaya J.S. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment. *Research Results in Pharmacology.* 2016;2(2):91-98. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-91-98.
  21. Mangmool S., Hemplueksa P., Parichatikanond W., Chattipakorn N. Epac is required for GLP-1R-mediated inhibition of oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes. *Mol Endocrinol.* 2015;29(4):583-596. DOI: 10.1210/me.2014-1346
  22. Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G., Miske G., Shah A., Elahi D., Shannon R.P. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109(8):962-965. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120505.91348.58
  23. Nikolaidis L.A., Doverspike A., Hentosz T., Zourelilas L., Shen Y.T., Elahi D., Shannon R.P. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;312(1):303-308. DOI: 10.1124/jpet.104.073890.
  24. Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K., Sadi A.M., Zhou Y.Q., Riazi A.M., Baggio L.L., Husain M., et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58(4):975-983. DOI: 10.2337/db08-1193
  25. Oyama J., Higashi Y., Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:21. DOI: 10.1186/1475-2840-13-21.6
  26. Palee S., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Liraglutide preserves intracellular calcium handling in isolated murine myocytes exposed to oxidative stress. *Physiol Res.* 2017;66(5):889-895. DOI: 10.33549/physiolres.933558
  27. Rassaf T., Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B., Shiva S., Heusch G., Kelm M. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ. Res.* 2014;114(10):1601-1610. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303822
  28. 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
  29. Sharma A., Verma S. Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes.* 2020;44(1):93-102. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.09.003
  30. Sonne D.P., Engstrøm T., Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept.* 2008;146(1-3):243-249. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.10.001
  31. Suleman N., Somers S., Smith R., Opie L.H., Lecour S.C. Dual activation of STAT-3 and Akt is required during the trigger phase of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res.* 2008;79(1):127-133. DOI: 10.1093/cvr/cvn067
  32. Tarasova A.P., Danilenko L.M., Sernov L.N. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues. *Research Results in Pharmacology.*

- 2017;3(4):132-150. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-132-150
33. Tarasova A.P., Danilenko L.M., Tatarenkova I.A., Khavansky A.V., Timokhina A.S., Dovgan A.P. Evaluation of cardioprotective effects of the incretin mimetics exenatide and vildagliptin in the experiment. *Research Results in Pharmacology*. 2017;3(2):57-63 DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63
34. Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Gorbunov A.S., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V., Prokudina E.S., Singh N., et al. A review of humoral factors in remote preconditioning of the heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(5):403-421. DOI: 10.1177/1074248419841632
35. Vila Petroff M.G., Egan J.M., Wang X., Sollott S.J. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res*. 2001;89(5):445-452. DOI: 10.1161/hh1701.095716
36. Woo J.S., Kim W., Ha S.J., Kim J.B., Kim S.J., Kim W.S., Seon H.J., Kim K.S. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2252-2260. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301586
37. Xiao-Yun X., Zhao-Hui M., Ke C., Hong-Hui H., Yan-Hong X. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation. *Med Sci Monit*. 2011;17(2):35-41. DOI: 10.12659/msm.881383
38. Younce C.W., Burmeister M.A., Ayala J.E. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304(6):C508-518 DOI: 10.1152/ajpcell.00248.2012
39. Youssef M.I., Mahmoud A.A., Abdelghany R.H. A new combination of sitagliptin and furosemide protects against remote myocardial injury induced by renal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Pharmacol*. 2015;96(1):20-29. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.04.010
40. Zykov V.A., Tuchina T.P., Lebedev D.A., Krylova I.B., Babenko A.Y., Kuleshova E.V., Grineva E.N., Bayramov A.A., et al. Effects of glucagon-like peptide 1 analogs in combination with insulin on myocardial infarct size in rats with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2018;9(9):149-156. DOI: 10.4239/wjd.v9.i9.149

Поступила в редакцию 13.02.2020

Подписана в печать 23.03.2020

---

**Для цитирования:** Тарасова А.П., Покровский М.В., Даниленко Л.М. Инкретиновые пептиды: новые мишени в коррекции ишемически-реперфузионных повреждений миокарда. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):29–36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/04.

---

## INCRETIN PEPTIDES: NEW TARGETS IN CORRECTION OF ISCHEMIC-REPERFUSION MYOCARDIAL DAMAGES

© Tarasova A.P.<sup>1</sup>, Pokrovsky M.V.<sup>2</sup>, Danilenko L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> **St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital (BRCH)**  
8/9, Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia Federation

<sup>2</sup> **Belgorod State National Research University (NRU BelSU)**  
85, Pobedy St., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

---

Currently, there is no effective clinical treatment for ischemic reperfusion damage to the myocardium. However, several new therapeutic strategies are being considered, including the use of incretin mimetics. Although the main physiological functions of including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) are associated with glycemic control, more and more evidence suggests that GLP-1 can also play an important role in the cardiovascular system.

The review focuses on the experimental results of the cardioprotective effects of incretin mimetics, GLP-1 analogues and dipeptidyl peptidase (DPP-4) inhibitors, and discusses the potential mechanisms underlying their action. There is an assumption that they may be associated with the indirect influence of the GLP-1 receptor on the activation of a number of PI3K/Akt, p44/42 and PKA kinases, preventing apoptosis and death of cardiomyocytes.

In addition, GLP-1 can protect the myocardium from ischemia, being a pharmacological preconditioning mimetic, influencing ATP-dependent potassium channels (K<sup>+</sup>ATP). Recent studies have shown that GLP-1 agonists can reduce oxidative stress by lowering the levels of reactive oxygen species (ROS) or by decreasing NADPH-oxidase activity. At the same time, the cause and mechanisms of the observed positive effect of incretin mimetics on cardioprotection in experimental studies continue to be studied.

**Keywords:** ischemia-reperfusion; glucagon-like peptide-1; type 4 dipeptidyl peptidase inhibitor; cardioprotection.

---

**Tarasova Alla P.** – Anesthesiologist-Resuscitator of Department of Anesthesiology-Resuscitation No 2, BRCH, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7296-0022. E-mail: [tarasova\\_ap@mail.ru](mailto:tarasova_ap@mail.ru) (correspondence author)

**Pokrovsky Mikhail V.** – DM, Professor, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1493-3376. E-mail: [pokrovskii@bsu.edu.ru](mailto:pokrovskii@bsu.edu.ru)

**Danilenko Lyudmila M.** – DSc in Pharmacy, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6101-8712. E-mail: [danilenko\\_l@bsu.edu.ru](mailto:danilenko_l@bsu.edu.ru)

---

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 13.02.2020

Accepted 23.03.2020

---

**For citation:** Tarasova A.P., Pokrovsky M.V., Danilenko L.M. Incretin peptides: new targets in correction of ischemic-reperfusion myocardial damages. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):29–36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/04.