

А. П. ТАРАСОВА, А. В. ХАВАНСКИЙ, А. С. ТИМОХИНА, А. П. ДОВГАНЬ, Д. А. КОСТИНА, Л. Н. СЕРНОВ

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ ЭКСЕНАТИДАНА И ВИЛДАГЛИПТИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; тел.: 8-910-325-76-95; e-mail: tarasova_ap@mail.ru.

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить кардиопротективные эффекты эксенатида и вилдаглиптина на доксорубициновой модели кардиомиопатии.

Материал и методы. В экспериментах на изолированном по Лангендорфу сердце крысы изучали кардиопротективное действие эксенатида (10 мкг/кг/сутки) («Баета®», Eli Lilly and Company, США) и вилдаглиптина (0,2 мг/кг/сутки) («Галвус®», Novartis, Швейцария), на сократительную функцию изолированного сердца, подвергнутого предворительной доксорубициновой (20 мг/кг, внутривенно за 48 часов) патологии. Кардиопротективное действие оценивали по результатам функциональной пробы с высокочастотной стимуляцией (480 уд./мин.) в условиях гиперкальциевой (5 ммоль) перфузии.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что инкретиномиметики эксенатид (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) проявляют кардиопротективный эффект на доксорубициновой модели патологии, что выражается в снижении коэффициента диастолической дисфункции (S_{DFT}), соответственно до $5,3 \pm 0,1$ ус.ед. и $6,5 \pm 0,2$ ус.ед. по сравнению с группой контроля $8,3 \pm 0,1$ ус.ед.

Заключение. Высказывается предположение о пути реализации кардиопротективного эффекта инкретиномиметиков путем усиления экспрессии гем-оксигеназы-1 (HO-1). При этом предотвращается катализируемое гемом образование высокоактивных гидроксильных радикалов из перекиси водорода. Индукция гем-оксигеназы-1 сопровождается увеличением активности ферритина, что оказывает антиапоптотический эффект за счет того, что ферритин связывает избыток свободного железа в клетках, подвергнувшихся оксидативному стрессу.

Ключевые слова: инкретиномиметики, эксенатид, вилдаглиптин, доксорубициновая кардиомиопатия, изолированное сердце крысы

Для цитирования: Тарасова А. П., Хаванский А. В., Тимохина А. С., Довгань А. П., Костина Д. А., Сернов Л. Н. Кардиопротективные эффекты инкретиномиметиков эксенатида и вилдаглиптина при моделировании доксорубициновой кардиомиопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(3):100-105. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-100-105

For citation: Tarasova A. P., Khavansky A. V., Timokhina A. S., Dovgan A. P., Kostina D. A., Sernov L. N. Cardioprotective effects of exenatide amid and vildagliptin increasing moments in modeling doxorubicin cardiomyopathy. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017;24(3);100-105. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-100-105

A. P. TARASOVA, A. V. KHAVANSKY, A. S. TIMOKHINA, A. P. DOVGAN, D. A. KOSTINA, L. N. SERNOV

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF EXENATE AMID AND VILDAGLIPTIN INCRETIN MIMETICS IN DOXYRUBICIN CARDIOMYOPATHY MODELING

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University" (NIU "BelGU") of the Ministry of Health of the Russian Federation, Belgorod, Russian Federation, Pobedy St. 85, 308015; tel.: 8-910-325-76-95; e-mail: tarasova_ap@mail.ru

SUMMARY

Aim. To study the cardioprotective effects of exenatide and vildagliptin on the doxorubicin model of cardiomyopathy.

Material and methods. In the experiments at the isolated the Langendorff heart of the rat, the cardioprotective effect of exenatide (10 µg/kg/day) (Baeta®, Eli Lilly and Company, USA) and vildagliptin (0.2 mg/kg/day) (Galvus®, Novartis, Switzerland), on the contractile function of an isolated heart that underwent anterior doxorubicin (20 mg/kg, intraperitoneally for 48 hours) pathology was evaluated. Cardioprotective effect was assessed by the results of a functional test with high-frequency stimulation (480 bpm) under conditions of hypercalcium (5 mmol) perfusion.

Results. The results show that the exenatide (10 µg/kg/day) and vildagliptin (0.2 mg/kg/day) incretin mimetics show a cardioprotective effect on the doxorubicin pathology model, which is expressed in a decrease in the coefficient of diastolic dysfunction (S_{ITTI}), respectively, to 5.3 ± 0.1 cu and 6.5 ± 0.2 cu compared with the control group 8.3 ± 0.1 cu.

Conclusion. An assumption is made about the way of realization of the cardioprotective effect of incretin mimetics by increasing the expression of gem-oxygenase-1 (HO-1). This prevents the heme-catalyzed formation of highly active hydroxyl radicals from hydrogen peroxide. Induction of heme oxygenase-1 is accompanied by an increase in ferritin activity, which has an antiapoptotic effect due to the fact that ferritin binds excess free iron in cells subjected to oxidative stress.

Keywords: incretin mimetics, exenatide, vildagliptin, doxorubicin cardiopathy, isolated heart of rats

Введение

Накопленные в последнее время результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют говорить о плейотропных эффектах инкретинов, в частности о кардиопротективных [1, 2, 3]. Рецепторы ГПП-1 обнаружены на эндотелио- и кардиомиоцитах, моноцитах, макрофагах нейронах, костной, жировой ткани и других органах-мишенях [4, 5, 6]. Точные механизмы, лежащие в основе влияния ГПП-1 на сердечную мышцу, до сих пор не установлены [7, 8, 9]. Предполагается, что ГПП-1 может положительно влиять на апоптоз кардиомиоцитов, окислительный стресс и эндогенные антиоксидантные защитные механизмы, при этом оказывая благоприятное воздействие в отношении кардиопротекции миокарда [10, 11, 6, 12].

Образование свободных радикалов приводит к нарастанию оксидантного стресса, запуску апоптоза опосредованного через ионы железа, кальций, NO-оксидазу, глутатион пероксидазу, нейрегулин-1, протеинкиназу B, факторы роста, цитокины и их рецепторы, что может являться непосредственной причиной доксорубин-индуцированной кардиомиопатии. Теория оксидативного стресса в развитии доксорубин-индуцированной кардиомиопатии является наиболее популярной среди исследователей данной проблемы, и зачастую служит экспериментальной моделью для изучения причин апоптической гибели клетки и подбора средств для кардиопротекции [13, 14].

Цель исследования: изучить кардиопротективные эффекты вилдаглиптина и эксенатида на доксорубициновой модели кардиомиопатии.

Материал и методы

Исследование проводили на изолированных сердцах крыс Wistar с массой тела 300 ± 20 г. Эксперимент проводили с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными. Все крысы были разделены на 4 опытные группы по 10 животных. Первая группа ($n=10$), контрольная, которой внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Второй группе ($n=10$) внутрибрюшинно вводили доксорубин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг, однократно. Третьей ($n=10$) – доксорубин и внутрибрюшинно вилдаглиптин («Галвус®», Novartis, Швейцария) в дозе 0,2 мг/кг/сутки. Четвертой ($n=10$) – доксорубин и подкожно 1 раз в сутки эксенатид («Баета®»,

Eli Lilly and Company, США) в дозе 10 мг/кг/сутки. Дозы препаратов рассчитывались с учетом коэффициента межвидового переноса доз с организма человека на организм крысы. Животных из эксперимента выводили через 48 часов. Сердца извлекали у животных под золотильным наркозом (30 мг/кг) и помещали в «ледяной» ($2-4^{\circ}\text{C}$) раствор Кребса-Хензеляйта следующего состава (мМоль): NaCl – 118,5; KCl – 4,7; $\text{MgSO}_4/7\text{H}_2\text{O}$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; CaCl_2 – 1,5; глюкоза – 11,1; NaHCO_3 – 25,0. Уровень pH раствора в ходе всего эксперимента составлял 7,4. После прекращения спонтанных сокращений выделяли аорту и отделяли соединительную ткань. Затем аорту канюлировали и производили ретроградную перфузию сердца методом Langendorff в режиме проточной перфузии в течение 20 мин раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенным карбогеном (95 % O_2 + 5 % CO_2) при 37°C и при давлении 100 мм рт. ст. и скорости перфузата 10 мл/мин. Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP150 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA). Баллончик заполняли дистиллированной водой, объем которой был достаточным для создания конечно-диастолического давления в левом желудочке на уровне 3-5 мм Hg. С помощью оригинальной прикладной программы AcqKnowledge компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) у всех крыс проводили регистрацию показателей сократимости: левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), максимальную скорость сокращения ($+dp/dt_{\text{max}}$, мм рт. ст./сек), максимальную скорость расслабления миокарда ($-dp/dt_{\text{max}}$, мм рт. ст./сек). Для создания высокой частоты (480 уд./мин.) на металлизированную канюлю присоединяли коннектор-земля электрического стимулятора, а на ушко левого предсердия присоединяется коннектор-плюс. После 20 минут перфузии раствором с высоким содержанием Ca^{2+} (5 ммоль/л), сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) в течение 15 секунд.

Для оценки функциональных возможностей миокарда использовали коэффициент диастолической дисфункции или «дефект диастолы» (S_{ITTI})

вычисляемый по кривой динамики внутрижелудочкового давления. Площадь под кривой рассчитывали путем складывания площадей трапеций, которая равна произведению ее высоты на среднюю линию. «дефект диастолы» ($S_{\text{тгт}}$) выражали в ус.ед. О кардиопротективных эффектах препаратов вилдаглиптин и эксенатид судили по их влиянию на показатель $S_{\text{тгт}}$ [15].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов, средней арифметической и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия между величинами показателей считали статистически значимыми при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

Доксорибуциновая миокардиопатия характеризовалась снижением сократительной способности миокарда (табл. 1). Проведение функциональной пробы с высокочастотной стимуляцией выявило развитие «дефекта диастолы» (рис. 1б), а $S_{\text{тгт}}$ увеличивалась до $8,3 \pm 0,3$ ус.ед. по сравнению с интактными животными $1,4 \pm 0,1$ ус.ед., т.е. в 8 раз (рис. 5).

Инкретиномиметики эксенатид (1 и 10 мкг/кг/сут.) и вилдаглиптин 2 и 20 мг/кг/сут.) не влияли на степень снижения показателей сократимости (что отражено в таблице) и дозозависимо предотвращали снижение сократимости при проведении

железа: антрациклины связываются с ионами Fe^{2+} , что приводит к образованию гидроксильного радикала, и способствует высвобождению ионов Fe^{2+} из ферритина, еще больше усугубляя оксидативный стресс [17].

Поэтому, если в цитоплазме клеток возникают условия для хелатирования или окисления ионов двухвалентного железа Fe^{2+} в, каталитически неактивное состояние ионов Fe^{3+} , то это создаст условия для достижения микромолярных концентраций АФК в цитоплазме клеток и снижению повреждения кардиомиоцитов [18]. С фармакологической точки зрения, интерес представляют антиоксиданты как одна из перспективных групп кардиопротекторных препаратов, позволяющих сохранить жизнеспособный миокард, ограничить размер повреждения и ускорить восстановление сократительной активности миокарда [19, 20].

У инкретинов описано наличие одного из путей реализации кардиопротективного эффекта – усиление экспрессии гем-оксигеназы-1 (НО-1) [1]. Этот фермент предотвращает катализируемое гемом образование высокоактивных гидроксильных радикалов из перекиси водорода. Активация гем-оксигеназы-1 ассоциирована с усилением катаболизма гема до желчных пигментов, являющихся потенциальными эндогенными антиоксидантами. Кроме того, индукция гем-оксигеназы-1 сопровождается увеличением активности ферритина, что оказывает антиапоптотический эф-

Таблица

Влияние инкретиномиметиков эксенатида и вилдаглиптина на показатели сократительной функции сердца крыс при доксорубициновой кардиомиопатии ($M \pm m$; $n=10$).

Группы животных	ЛЖД	+dp/dtmax	-dp/dtmax	ЧСС
Интактные животные	87,3±9,2*	1423±162,2*	-1265,2±173,2*	248±32,1
Контроль доксорубицин	64,5±11,2**	1025,7±154,3**	-1031,1±159,4**	247±29,4
Доксорубицин + эксенатид (1 мкг/кг/сут.)	60,2±9,4**	1165,7±134,3**	-1119,9±119,4**	232±29,4
Доксорубицин + эксенатид (10 мкг/кг/сут.)	76,8±7,4*	1302±169,2*	-1157,4±137,3*	231±26,9
Доксорубицин + вилдаглиптин 0,02 мг/кг/сут.	59,1±10,7**	1107,7±154,3**	-984,9±129,1**	227±29,4
Доксорубицин + вилдаглиптин 0,2 мг/кг/сут.	73, 2±5,1*	1219±145,4*	-1108±169,3*	232±36,1

Примечание: ЛЖД – левожелудочковое давление (мм рт. ст.); +dp/dtmax максимальная скорость сокращения (мм рт. ст./сек); -dp/dtmax максимальная скорость расслабления (мм рт. ст./сек); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин). Доксорубицин вводили внутривенно за 48 часов до эксперимента. Инкретиномиметики эксенатид и вилдаглиптин вводили дважды с интервалом 24 часа, соответственно внутримышечно и внутривенно.

* – $p < 0,005$ в сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,005$ в сравнении с группой интактных животных.

пробы с высокочастотной стимуляцией. При этом, $S_{\text{тгт}}$ для эксенатида 10 мкг/кг/сут. и вилдаглиптина 0,2 мг/кг/сут. составили, соответственно, $5,3 \pm 0,1$ и $6,5 \pm 0,2$ ус.ед. (рис. 2а, 2б; 3)

Образование высокоактивного гидроксильного радикала в реакции Хаббера-Вайса с участием супероксиддисмутазы и ионов двухвалентного железа, одна из предполагаемых причин доксорубициновой кардиомиопатии [16]. Влияя на обмен

факт [10]. Усиление экспрессии гем-оксигеназы-1 в условиях оксидативного стресса может играть адаптивную роль в ответ на оксидативное повреждение и уменьшать гибель кардиомиоцитов. В экспериментальных исследованиях показано, что при моделировании кардиомиопатии доксорубицином у трансгенных мышей и животных с избыточной экспрессией НО-1, сердечно-специфическая гиперэкспрессия НО-1 предотвращает

доксорубицин-опосредованное повреждение саркоплазматического ретикулума и митохондрий в аутофагических вакуолях [21]. Сверхэкспрессия HO-1 способствует митохондриальному биогенезу путем усиления экспрессии белка ядерного респираторного фактора (NRF1), коактиватора (PGC1 α) и митохондриального транскрипционного фактора (TFAM), которые ингибируются у трансгенных животных с доксорубициновой кардиомиопатией [22]. Одновременно, избыточная экспрессия HO-1 ингибирует усиление митохондриального медиатора деления (Fis1) и приводит к увеличению экспрессии медиаторов синтеза Mfn1 и Mfn2. Это, также, предотвращает мутации в ключевых генах митохондрий PINK1 и PARKIN и обеспечивает их нормальную работу. Это доказывает, что HO-1 играет немаловажную роль в защите сердца от окислительного повреждения оказывая влияние на митохондрии [10, 23]. В связи с вышеизложенным, можно предположить, что в механизме защитного действия инкретиномиметиков при доксорубициновой миокардиопатии принимают участие механизмы экспрессии антиоксидантной защиты.

Таким образом, инкретиномиметики эксенатид (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) на модели доксорубициновой кардиомиопатии проявляют протективный эффект, выражающийся

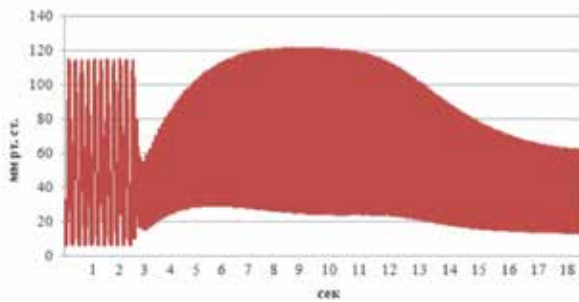


Рис. 1а. Нагрузочная проба с субмаксимальной электростимуляцией изолированного по Лангендорфу сердца крысы.

в предотвращении развития «дефекта диастолы» при высокочастотной кардиостимуляции изолированного сердца крысы.

Динамика давления в левом желудочке (мм рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд./мин.) в течение 15 сек. Концентрации Ca^{2+} в перфузате 5 ммоль/л. Интактная группа.

Динамика давления в левом желудочке (мм рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд./мин.) в течение 15 сек. Концентрации Ca^{2+} в перфузате 5 ммоль/л. Доксорубицин (20 мг/кг) однократно за 48 часов.

Динамика давления в левом желудочке (мм рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд./мин.) в течение 15 сек. Концен-

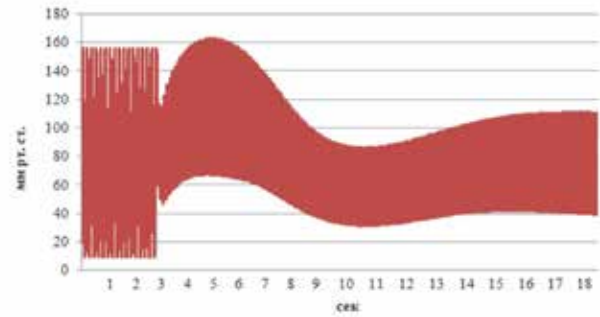


Рис. 16. Нагрузочная проба с субмаксимальной электростимуляцией изолированного по Лангендорфу сердца крысы с доксорубициновой миокардиопатией.

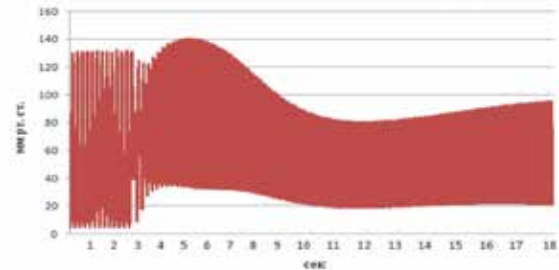


Рис. 2а. Влияние эксенатида (10 мкг/кг/сутки) на результаты нагрузочной пробы с субмаксимальной электростимуляцией изолированного по Лангендорфу сердца крысы с доксорубициновой миокардиопатией.

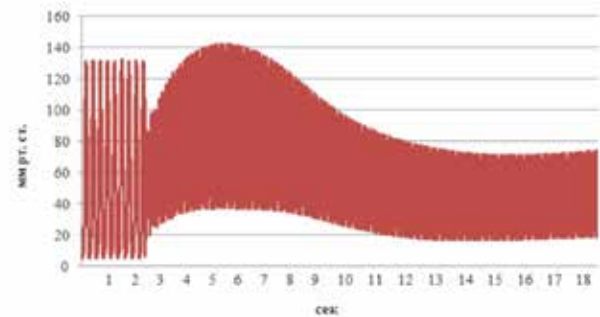


Рис. 2б. Влияние вилдаглиптина (0,2 мг/кг/сутки) на результаты нагрузочной пробы с субмаксимальной электростимуляцией изолированного по Лангендорфу сердца крысы с доксорубициновой миокардиопатией.

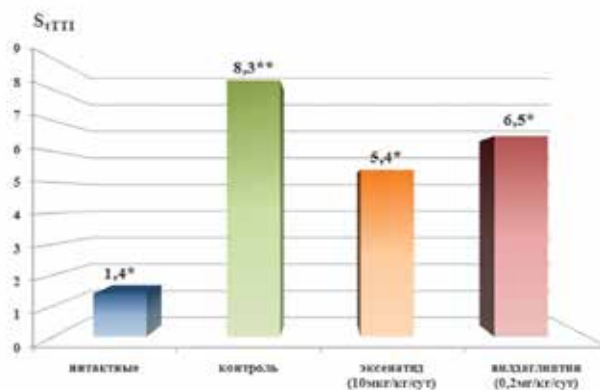


Рис. 3. Влияние эксенатида (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптина (0,2 мг/кг/сутки) на коэффициент диастолической дисфункции (StTI), при доксорубициновой кардиомиопатии. StTI-коэффициент диастолической дисфункции, в ус.ед.

трации Ca^{2+} в перфузате 5 ммоль/л. Доксорубин (20 мг/кг) однократно за 48 часов.

Динамика давления в левом желудочке (мм рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд./мин) в течение 15 сек. Концентрации Ca^{2+} в перфузате 5 ммоль/л. Доксорубин (20 мг/кг) однократно за 48 часов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов Т. Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. *Кардиология. Сахарный диабет*. 2016, 19: 66–23.
2. Трунина Е.Н., Петунина Н.А., Чорбинская С.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции. *Кардиология. Сахарный диабет*. 2011; 2: 59–64.
3. Тучина Т. П., Зыков В.А., Бабенко А.Ю., Крылова И.Б., Лебедев Д.А. Оценка кардиопротективного эффекта препарата глюкагоноподобного пептида-1 в эксперименте. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2014; 37: 11–19.
4. Тюрников И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011; 72: 66–75.
5. Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hoefer J. et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Int J Cardiol*. 2008; 118(4): 2340-50. DOI:10.1161/circulationaha.107.739938.
6. Nikolaidi L.A., Doverspike A., Hentosz T. et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 312 : 303-308.
7. Спасов А.А., Чепляева Н.И. Потенциал фармакологической модуляции уровня и активности инкретинов при сахарном диабете типа 2. *Биомедицинская химия*. 2015; 61: 488–496.
8. Liu Q., Anderson C., Broyde A. et al Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. *Cardiovascular diabetology*. 2010; 9:79. DOI:10.1186/1475-2840-9-76.
9. Luconi M., Cantini G., Ceriello A. et al. Perspectives on cardiovascular effects of incretin-based drugs: From bedside to bench, return trip. *Int J Cardiol*. 2017; 117(18): 341–343. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.126.
10. Hull T.D., Boddu R., Guo L. et al. Heme oxygenase-1 regulates mitochondrial quality control in the heart. *Cardiology*. 2016; 1(2): 378–383. DOI:10.1172/jci.insight.85817.
11. Lonborg J., Vejstrup N., Kelbaek H. et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal*. 2012; 33(12): 1491-1499. DOI:10.1093/eurheartj/ehr309
12. Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T., Doverspike A. et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004; 110: 955–961. DOI:org/10.1161/01.cir.0000139339.85840.dd
13. Ichikawa Y. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014; 124(2): 617–630. DOI:10.1152/ajpheart.00554.2015.

14. Kuznetsov A.V., Margreiter R., Amberger A., Saks V. et al. Changes in mitochondrial redox state, membrane potential and calcium precede mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced cell death. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813(6):1144–1152. DOI:10.1152/ajpheart.00554

15. Kesarev O.G., Danilenko L.M., Pokrovskii M.V. et al. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3: 3-9. DOI:10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9.

16. Fogli S., Nieri S., Breschi M.C The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage. *Faseb J*. 2004; 18 (6): 664-675. DOI:10.1096/fj.03-0724rev

17. Hrdina R., Gersl V., Klimtova I. et. al. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2000; 43(3): 75-82.

18. Keizer H.G., Pinedo H.M., Schuurhuis G.J. et. al. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther*. 2000; 47 (2): 219-231.

19. Скачилова С.Я., Кесарев О.Г., Даниленко Л.М. Фармакологическая защита ишемизированного миокарда производными 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата и оценка их антиоксидантной активности. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015; 1: 25-31.

20. Skachilova S.Y., Kesarev O.G., Danilenko L.M. et al. Pharmacological correction of L-NAME-induced oxide deficiency with derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2: 36-41. Doi:10.18413/23/13-8971-2016-2-1-36-41.

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

22. Read P.A., Khan F.Z., Dutka D.P. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98(5): 408-413. DOI: 10.1136/hrt.2010.219345.

23. Vives-Bauza C. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(1):378–383. DOI:10.1073/pnas.0911187107.

REFERENCES

1. Vlasov T.D., Simanenkova A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Cardiology. Diabetes Mellitus*. 2016, 19: 66–23. (In Russ., English abstract).
2. Trunina E.N., Petunina N.A., Chorbinskaja S.A. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Possibilities of cardioprotection. *Cardiology. Diabetes Mellitus*. 2011; 2: 59–64. (In Russ., English abstract).
3. Tuchina T. P., Zykov V.A., Babenko A.Ju., Krylova I.B., Lebedev D.A. Evaluation of cardioprotective effect of glucagon-like peptide-1 analog in experiment. *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy*. 2014; 37: 11–19. (In Russ., English abstract).
4. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies and Their Therapeutic Potential. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017; 72(1): 66-75. (In Russ.) DOI:10.15690/vramn732
5. Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hoefer J. et al. Cardioprotective

- and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Int J Cardiol.* 2008; 118(4): 2340-50. DOI:10.1161/circulationaha.107.739938.
6. Nikolaidi L.A., Doverspike A., Hentosz T. et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312 : 303-308.
7. Spasov A.A., Chepljaeva N.I. Potencial farmakologičeskoj moduljacii urovnja i aktivnosti inkretinov pri saharom diabete tipa 2. *Biomedicinskaja himija.* 2015; 61: 488–496. (In Russ.)
8. Liu Q., Anderson C., Broyde A. et al Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. *Cardiovascular diabetology.* 2010; 9:79. DOI:10.1186/1475-2840-9-76.
9. Luconi M., Cantini G., Ceriello A. et al. Perspectives on cardiovascular effects of incretin-based drugs: From bedside to bench, return trip. *Int J Cardiol.* 2017; 117(18): 341–343. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.126.
10. Hull T.D., Boddu R., Guo L. et al. Heme oxygenase-1 regulates mitochondrial quality control in the heart. *Cardiology.* 2016; 1(2): 378–383. DOI:10.1172/jci.insight.85817.
11. Lonborg J., Vejstrup N., Kelbaek H. et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal.* 2012; 33(12): 1491-1499. DOI:10.1093/eurheartj/ehr309
12. Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T., Doverspike A. et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110: 955–961. DOI:org/10.1161/01.cir.0000139339.85840.dd
13. Ichikawa Y. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest.* 2014; 124(2): 617–630. DOI:10.1152/ajpheart.00554.2015.
14. Kuznetsov A.V., Margreiter R., Amberger A., Saks V. et al. Changes in mitochondrial redox state, membrane potential and calcium precede mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced cell death. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1813(6):1144–1152. DOI:10.1152/ajpheart.00554
15. Kesarev O.G, Danilenko L.M., Pokrovskii M.V. et al. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2017; 3: 3-9. DOI:10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9.
16. Fogli S., Nieri S., Breschi M.C The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage. *Faseb J.* 2004; 18 (6): 664-675. DOI:10.1096/fj.03-0724rev
17. Hrdina R., Gersl V., Klimtova I. et. al. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2000; 43(3): 75-82.
18. Keizer H.G., Pinedo H.M., Schuurhuis G.J. et. al. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther.* 2000; 47 (2): 219-231.
19. Skachilova S.Ja., Kesarev O.G., Danilenko L.M. Farmakologičeskaja zashhita ishemizirovannogo miokarda proizvodnymi 3-(2,2,2-trimetilgidrazinija) propionata i ocenka ih antioksidantnoj aktivnosti. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* Serija: Medicina. Farmacija. 2015; 1: 25-31. (In Russ.)
20. Skachilova S.Y., Kesarev O.G., Danilenko L.M. et al. Pharmacological correction of L-NAME-induced oxide deficiency with derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016; 2: 36-41. Doi:10.18413/23/13-8971-2016-2-1-36-41.
21. Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009; 58(4): 975–983. DOI:10.2337/db08-1193
22. Read P.A., Khan F.Z., Dutka D.P. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2012; 98(5): 408-413. DOI: 10.1136/hrt.2010.219345.
23. Vives-Bauza C. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(1):378–383. DOI:10.1073/pnas.0911187107.

Поступила / Received 03.04.2017

Принята в печать / Accepted 22.05.2017

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

Контактная информация: Тарасова Алла Павловна; тел.: 8-910-32-57-695; e-mail: tarasova_ap@mail.ru; Россия, 308036, г. Белгород, Бульвар Юности, 3, кв. 43.

Corresponding author: Alla P. Tarasova; tel.: 8-910-32-57-695; e-mail: tarasova_ap@mail.ru; Russia, 308036, Belgorod, 3 Boulevard of Youth St.