

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18>  
УДК 616.12:615.038:577.175.7

# Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Глюкагоноподобный пептид-1

Попов С.В., Бощенко А.А., Маслов Л.Н., Журавлева О.А.,  
Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В.,  
Подоксёнов Ю.К.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

Высокая смертность пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) остается одной из наиболее серьезных проблем современной кардиологии. За последние 10 лет заметного снижения смертности среди пациентов с ОИМ не наблюдалось. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в разработке принципиально новых лекарственных препаратов для терапии ОИМ. Определенные перспективы в этом отношении имеют агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1R). Показано, что агонисты GLP1R способны предупреждать как ишемические, так и реперфузионные повреждения сердца. Эти соединения не только уменьшают размер инфаркта, но и улучшают сократимость сердца при реперфузии. Есть данные, что агонисты GLP1R препятствуют неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца. Эти данные говорят о целесообразности проведения клинических испытаний агонистов GLP1R у пациентов с ОИМ и чрескожным коронарным вмешательством. Сходные положительные эффекты оказывают ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, осуществляющей гидролиз глюкагоноподобного пептида-1 до неактивных пептидов. Показано, что в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R принимают участие киназы, гемоксигеназа-1 и NO-синтаза.

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ключевые слова:</b>  | кардиопротекторные препараты; пептиды; ишемия / реперфузия; дипептидил-пептидаза-4; глюкагоноподобный пептид-1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Финансирование:</b>  | работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный ингибиторам дипептидил-пептидазы-4, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Для цитирования:</b> | Попов С.В., Бощенко А.А., Маслов Л.Н., Журавлева О.А., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Подоксёнов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Глюкагоноподобный пептид-1. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):11–18. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18</a> |

# Peptides are cardioprotective drugs of the future.

## Glucagon-like peptide-1

Popov S.V., Boshchenko A.A., Maslov L.N., Zhuravleva O.A.,  
Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V.,  
Podoksenov Yu.K.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences  
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### Abstract

The high mortality rate of patients with acute myocardial infarction (AMI) remains the most pressing issue of modern cardiology. Over the past 10 years, there has been no significant reduction in mortality among patients with AMI. It is quite obvious that there is an urgent need to develop fundamentally new drugs for the treatment of AMI. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R) agonists have some promise in this regard. GLP1R agonists have been shown to be able to prevent both ischemic and reperfusion injury to the heart. These compounds not only reduce infarct size, but also improve recovery of cardiac contractility in reperfusion. There is evidence that GLP1R agonists prevent adverse post-infarction remodeling of the heart. These data suggest a need of clinical trials of GLP1R agonists in patients with AMI and percutaneous coronary intervention. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 which hydrolyzes glucagon-like peptide-1 to inactive peptides have similar positive effects. It has been shown that kinases, heme oxygenase-1 and NO-synthase are involved in the cardioprotective effect of GLP1R agonists.

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Keywords:</b>     | cardioprotective drugs; peptides; ischemia / reperfusion; dipeptidyl peptidase-4; glucagon-like peptide-1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Funding:</b>      | the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>For citation:</b> | Popov S.V., Boshchenko A.A., Maslov L.N., Zhuravleva O.A., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Glucagon-like peptide-1. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):11–18. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18</a> |

### Введение

Несмотря на достижения современной кардиологии, летальность пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и подъемом сегмента ST может достигать 9,4% [1–6]. Особенно высока смертность у пациентов с микроваскулярной обструкцией и кардиогенным шоком [7, 8]. В последние годы заметного снижения летальности у пациентов с ОИМ не наблюдается. Вполне очевидно, что назрела острая необходимость в разработке новых, более эффективных лекарственных препаратов для терапии ОИМ. Определенный интерес в этом отношении представляет глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1). Этот гормон поступает в кровоток из  $\alpha$ -клеток островков Лангерганса и из L-клеток тонкого кишечника [9]. Основная физиологическая функция GLP-1 заключается в регуляции метаболизма глюкозы за счет увеличения секреции инсулина и снижения секреции глюкагона [9]. В крови GLP-1 циркулирует в двух основных формах: GLP-1 (7–36) и GLP-1 (7–37) [10]. Эти пептиды являются селективными агонистами рецептора GLP-1 (GLP1R) [10]. Одним из главных недостатков GLP-1 является его период полужизни (half-life), который составляет менее 2 мин [9], что не позволяет использовать его в качестве лекарственного препарата. В связи с этим необходима разработка его энзимостойчивых аналогов.

За последние 20 лет в литературе появились публикации о том, что GLP-1 и его энзимостойчивые аналоги могут повышать устойчивость сердца к действию ишемии / реперфузии (И/Р) [11–36]. Анализ этих публикаций посвящен данный обзор.

### Инфаркт-лимитирующий эффект агонистов GLP1R

В исследованиях, проведенных на крысах, у которых моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин), было обнаружено, что внутривенная инфузия GLP-1 со скоростью 4,8 пмоль/кг/мин на протяжении всего периода И/Р уменьшала соотношение зоны инфаркта / области риска (ЗИ/ОР) на 42% по сравнению с контрольной группой [11]. Перфузия изолированного сердца крысы раствором, содержащим GLP-1 в конечной концентрации 3 нмоль/л, в течение 5 мин перед коронароокклюзией способствовала уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 45% [11]. При этом использование селективного антагониста GLP1R эксендина (9-39) устраняло кардиопротекторный эффект GLP1 [11]. Следовательно, инфаркт-лимитирующий эффект GLP-1 связан с активацией GLP1 рецепторов, расположенных в сердце.

В другом эксперименте на изолированном сердце крысы селективный агонист GLP1R эксендин-4 вводили в перфузионный раствор в момент начала реперфузии.

Продолжительность перфузии раствором, содержащим эксендин-4, составляла 15 мин и вызывала уменьшение размера инфаркта на 50%. Кроме того, эксендин-4 способствовал более быстрому восстановлению сократительной функции сердца при реперфузии [13].

Селективный пептидный агонист GLP1R лираглутид вводили мышам в течение 7 дней, а после подвергали перманентной коронароокклюзии (без реперфузии) [14]. Препарат увеличивал выживаемость животных с инфарктом миокарда и уменьшал размер инфаркта на 20% через 4 дня после коронароокклюзии [14]. Перфузия изолированного сердца мыши раствором, содержащим лираглутид, перед реперфузией усиливала устойчивость сердца к И/Р. Такой же эффект наблюдался и при использовании лираглутида во время реперфузии [14]. Добавление в перфузионный раствор GLP-1 в конечной концентрации 0,3 нмоль/л во время реперфузии после глобальной ишемии изолированного сердца крысы уменьшало размер инфаркта на 39% [15]. Селективный антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял этот эффект [15]. Представленные данные свидетельствуют о том, что GLP-1 повышает устойчивость сердца к патогенному действию реперфузии за счет активации кардиальных рецепторов GLP-1.

Изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин), а затем перфузировали раствором, содержащим GLP-1 (9-36) амид (0,3 нмоль/л) или энзимоустойчивым пептидным агонистом GLP1R эксендином-4 (3 нмоль/л) [16]. GLP-1 (9-36) амид уменьшал размер инфаркта на 35%, а эксендин-4 на 53%. Оба пептида улучшали сократимость сердца во время реперфузии [16]. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах данные пептиды усиливали толерантность кардиомиоцитов к действию гипоксии / реоксигенации (Г/Р) [16]. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял цитопротекторный эффект пептидов [16]. Эти данные говорят о том, что инфаркт-лимитирующий эффект пептидных агонистов GLP1R связан с активацией рецепторов, расположенных на кардиомиоцитах.

Пептидный агонист GLP1 рецепторов GLP-1-Tf вводили кроликам в дозе 10 мг/кг перед ишемией или перед реперфузией [38]. В обоих случаях пептид уменьшал размер инфаркта на 25% [38]. Энзимоустойчивый пептидный агонист GLP1R албиглутид вводили крысам подкожно ежедневно в течение 3 дней до моделирования коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (24 ч) [17]. В дозе 3 мг/кг/день данный пептид уменьшал размер инфаркта на 26% [17]. Дальнейшее увеличение дозы не приводило к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта и улучшению сократительной функции сердца [17]. Внутривенная инфузия за 2 мин до восстановления коронарного кровотока GLP-1 (30 пмоль/кг/мин) и в течение всего периода реперфузии вызывала уменьшение размера инфаркта миокарда на 79% [18]. Однако стоит отметить, что данное исследование было проведено на 5 животных. По нашим данным, для объективной оценки размера инфаркта в группе должно быть не менее 8 животных, поэтому столь выраженный инфаркт-лимитирующий эффект GLP-1 мог быть результатом статистической ошибки. Кроме того, исследователи обнаружили, что GLP-1 уменьшал инвазию нейтрофилов в ишемизированный миокард, что также могло способствовать уменьшению реперфузионного повреждения сердца [18].

В экспериментах на изолированном сердце крыс было

показано, что 15-минутная перфузия раствором, содержащим пептидные агонисты GLP1R эксендин-4 или кураглутид (N-Ас-GLP-1(7-34)amide), во время реперфузии уменьшает размер инфаркта на 49 и 64% соответственно [19]. При этом оба пептида улучшали сократимость сердца в период реперфузии. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял инфаркт-лимитирующий эффект кураглутида [19]. Следовательно, активация кардиальных GLP-1 рецепторов способна уменьшить реперфузионное повреждение сердца. Внутривенное введение крысам эксендина-4 (5 мкг/кг) за 1 ч до ишемии способствовало уменьшению размера инфаркта на 50% [20]. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял кардиопротекторный эффект эксендина-4 [20]. Таким образом, стимуляция GLP1R повышает устойчивость сердца к патогенному действию И/Р.

Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) воспроизводили на изолированном сердце крысы [21]. За 10 мин до начала реперфузии сердце начинали перфузировать раствором, содержащим пептидный агонист GLP1R ликсисенатид (0,3 нмоль/л). Ликсисенатид уменьшал размер инфаркта на 25%, но не влиял на сократимость миокарда. In vivo у крыс моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию [21]. На следующий день начинали курсовое введение (10 нед.) ликсисенатида (10 мкг/кг/день подкожно). Препарат уменьшал конечное диастолическое давление (КДД) на 57% по сравнению с контрольной группой (И/Р без препаратов). Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) был снижен на 39% [21]. Следовательно, ликсисенатид частично предотвращал развитие сердечной недостаточности. Однако пептид не влиял на постинфарктный кардиофиброз. Крыс подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (6 ч) [22]. Эксендин-4 (1 мкг/кг) вводили за 30 мин до ишемии. Пептид уменьшал размер инфаркта на 22,5%. Увеличение дозы до 10 мкг/кг не привело к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта [22]. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [39]. Эксендин-4 вводили в дозе 10 мкг/кг/день внутривенно в течение 10 дней до МИ. Установлено, что предварительное введение пептида способствовало уменьшению размера инфаркта на 30% [39]. Инъекция эксендина (1 мкг/кг, подкожно) за 1 ч до коронароокклюзии способствовала уменьшению размера инфаркта на 49%. Увеличение дозы пептида (5, 10 мкг/кг) не приводило к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта [39]. Мышей подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии [23]. Эксендин вводили подкожно за 60 мин до коронароокклюзии. Пептид в дозе 1 мкг/кг вызывал уменьшение размера инфаркта на 49%. Увеличение дозы до 2,5 и 5 мкг/кг не приводило к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта эксендина [23].

Изолированные кардиомиоциты крысы подвергали аноксии (1 ч) и реоксигенации (1 ч) [24]. Эксендин-4 (3 нмоль/л) увеличивал количество выживших кардиомиоцитов. Ингибитор образования кавеол метил-β-циклодекстрин устранял цитопротекторный эффект эксендина-4. Эксендин-4 усиливал экспрессию белка кавеолина-3, участвующего в образовании кавеол [24]. Показано, что GLP1R локализуется совместно с кавеолином-3. У мышей воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч) [24]. Эксендин-4 вызывал уменьшение размера инфаркта на 40%. Эксендин-4 не влиял на размер инфаркта у мышей с «нокаутом» кавеолина-3

[24]. Важная роль кавеолина-3 и кавеол в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R была подтверждена Е. Hamaguchi и соавт. [25]. У мышей индуцировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Эксендин-4 вводили внутривенно перед ишемией в дозе 3 или 30 нг/кг. Пептид в дозе 30 нг/кг уменьшал размер инфаркта на 44% и не влиял на размер инфаркта в дозе 3 нг/кг. Эксендин-4 не оказывал кардиопротекторного эффекта у мышей с «нокаутом» кавеолина-3 [25]. Следовательно, для нормального функционирования GLP1R необходимо наличие кавеолина-3 и кавеол.

Мышам с перманентной коронароокклюзией инфузировали GLP-1(9-36) со скоростью 25 нмоль/кг/день в течение 4 нед. [28]. Показатели оценивали через 4 нед. после коронароокклюзии. Пептид не влиял на размер инфаркта и гипертрофию сердца и не увеличивал фракцию выброса левого желудочка, то есть не оказывал влияния на постинфарктное ремоделирование. Исследователи сообщают, что GLP-1(9-36) является метаболически неактивным аналогом GLP-1(7-36) [28]. По всей видимости, он не активировал GLP1R и, как следствие, не влиял на ремоделирование сердца. У мышей воспроизводили коронароокклюзию (60 мин) и реперфузию (180 мин) [29]. Агонист GLP1R лираглутид вводили в дозе 10 мкг/кг подкожно в течение 5 дней до И/Р. Лираглутид уменьшал размер инфаркта на 40% и улучшал насосную функцию сердца при возобновлении коронарного кровотока [29]. Лираглутид снижал уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Названный агонист GLP1R уменьшал уровень провоспалительных цитокинов в ткани миокарда: ИЛ-6 и моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1). Кроме того, пептид снижал экспрессию коллагена-3 в ишемизированном миокарде [29].

У свиней воспроизводили коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (75 или 120 мин) [31]. Лираглутид (4,8 мг/мл) вводили внутривенно со скоростью 6 мл/мин через 15 мин после начала ишемии и на протяжении реперфузии. Посткондиционирование моделировали с помощью 4 сеансов коронароокклюзии (30 с) и реперфузии (30 с) после 45-минутной коронароокклюзии. Исследователи не смогли обнаружить кардиопротекторный эффект лираглутида и посткондиционирования [31]. Видимо, имела место ошибка в технике проведения эксперимента, поскольку феномен посткондиционирования хорошо воспроизводился многими исследователями [39].

Эксендин-4 (10 мкг/кг/день, внутрибрюшинно) вводили крысам с перманентной коронароокклюзией в течение 4 нед. [32]. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) (200 мкг/кг/день, внутрибрюшинно) вводили крысам в течение 4 нед. Эксендин-4 уменьшал размер инфаркта, препятствовал гипертрофии сердца и гипертрофии кардиомиоцитов, улучшал насосную функцию миокарда, уменьшал интерстициальный кардиофиброз. Эксендин (9-39) устранял эти положительные эффекты эксендина-4 [32]. Следовательно, хроническая активация GLP1R препятствует неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца.

У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (4 ч) [34]. Эксендин-4 (140 нг/кг) вводили внутривенно перед коронароокклюзией или через 10 мин после перевязки коронарной артерии. Эксендин уменьшал размер инфаркта в 12 раз, при этом уровень маркера некроза миокарда креатинкиназы-MB и тропонина I

в сыворотке крови снижался только на 60% [34]. Кроме того, эксендин-4 улучшал насосную функцию сердца во время реперфузии. Эксендин-4 увеличивал уровень АТФ в инфарцированном миокарде, что могло способствовать восстановлению сократительной функции сердца. Таким образом, имеет место существенное расхождение в количественных оценках И/Р повреждения сердца. Возможно, что в морфологической оценке размера инфаркта сыграл свою роль субъективный элемент. Не может не удивлять и небольшая доза эксендин-4 (140 нг/кг). Большинство из вышеперечисленных исследователей применяли эксендин-4 в дозе 1–5 мкг/кг [20, 22, 38].

Исключением является работа Е. Hamaguchi и соавт., в которой обнаружен инфаркт-лимитирующий эффект эксендина в дозе 30 нг/кг [25].

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (30 мин) [35]. За 5 мин до реперфузии сердца начинали перфузировать раствором, содержащим эксендин-4 (100 нмоль/л) или GLP-1(9-36) (100 нмоль/л), и продолжали перфузию в течение 10 мин реперфузии. Эксендин-4 и GLP-1(9-36) улучшали сократимость сердца во время реперфузии. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) (100 нмоль/л) устранял инотропный эффект эксендина-4, но не влиял на инотропный эффект GLP-1(9-36). Эксендин-4 и GLP-1(9-36) уменьшали реперфузионный выброс из миокарда креатинкиназы. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял кардиопротекторный эффект эксендина-4, но не влиял на кардиопротекторный эффект GLP-1(9-36) [35]. Исследователи заключили, что протекторный эффект эксендина-4 связан с активацией GLP1R, а протекторное действие GLP-1(9-36) не зависит от стимуляции этих рецепторов [35].

У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию [36]. Агонист GLP1R лираглутид вводили ежедневно в течение 7 дней до И/Р, начиная с дозы 35 мкг/кг/день. Пептид уменьшал размер инфаркта, снижал уровень креатинкиназы-MB в сыворотке крови и улучшал насосную функцию сердца. Кардиопротекторный эффект лираглутида достигал максимума в дозе 140 мкг/кг/день [36]. Н9с2 кардиомиобласты подвергали гипоксии (4 ч) и реоксигенации (4 ч) в присутствии лираглутида (25, 50, 100, 200, 400 нмоль/л) и без него [36]. Лираглутид увеличивал выживаемость клеток и уменьшал выброс из клеток маркера повреждения сарколеммы – лактатдегидрогеназы. Цитопротекторный эффект достигал максимума в концентрации 400 нмоль/л. Представленные данные свидетельствуют о том, что кардиопротекторный эффект лираглутида *in vivo*, по всей видимости, является результатом активации GLP1R кардиомиоцитов.

Таким образом, было убедительно показано, что стимуляция GLP1R перед И/Р ведет к ограничению размера инфаркта и улучшению сократимости сердца во время реперфузии. Активация GLP1R во время реперфузии также способствует уменьшению размера инфаркта и ускоряет постишемическое восстановление сократимости сердца. Кардиопротекторный эффект агонистов GLP1R связан с активацией рецепторов, локализованных в миокарде и кардиомиоцитах. Вместе с тем мы не можем исключить участие экстракардиальных механизмов в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R. Курсовое введение агонистов GLP1R препятствует формированию неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца.

### Инфаркт-лимитирующий эффект ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4)

Повышения толерантности сердца к действию И/Р можно добиться не только с помощью экзогенных агонистов, но и помощью ингибиторов ДПП-4 [26, 29, 30]. Этот фермент гидролизует GLP-1 (7–36) и GLP-1 (7–37) до биологически неактивных пептидов, поэтому его ингибирование приводит к увеличению уровня эндогенных GLP-1 (7–36) и GLP-1 (7–37) и к усилению действия экзогенных пептидных агонистов GLP1R [9, 10].

Введение в течение 4 дней до И/Р собакам ингибитора ДПП-4 алоглиптина (3 мг/кг/день *per os*) способствовало уменьшению размера инфаркта на 60% и снижало апоптоз кардиомиоцитов [26]. Подкожное введение мышам агониста GLP1R лираглутида (10 мкг/кг) в течение 5 дней до И/Р уменьшало размер инфаркта и улучшало насосную функцию сердца при реперфузии [29]. Ингибитор ДПП-4 линаглиптин вводили крысам в течение 5 дней до коронароокклюзии. Линаглиптин оказывал кардиопротекторные эффекты аналогичные действию лираглутида. Кроме того, линаглиптин усиливал кардиопротекторный эффект пептидного агониста GLP1R лираглутида [29]. Мышам с перманентной коронароокклюзией вводили ингибитор ДПП-4 МК-0626 (1 мг/кг/день) в течение 4 нед. [30]. Препарат увеличивал толерантность к физическим нагрузкам у мышей с инфарктом миокарда, что косвенно свидетельствует об уменьшении постинфарктного ремоделирования сердца [30]. Кроликам в течение 7 дней перед коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (48 ч) вводили алоглиптин (2 или 20 мг/кг/день *per os*) [33]. Алоглиптин дозозависимо уменьшал размер инфаркта и увеличивал уровень GLP-1 в плазме крови [33]. Ингибитор NO-синтазы (NOS) полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект алоглиптина. Эксендин (9-39) достоверно уменьшал, но не устранял инфаркт-лимитирующий эффект алоглиптина [33].

Представленные данные свидетельствуют о том, что предварительное применение ингибиторов ДПП-4 повышает толерантность сердца к И/Р. Этот эффект зависит от активации NOS и частично от увеличения уровня эндогенного GLP-1 и стимуляции GLP1R.

### Сигнальный механизм инфаркт-лимитирующего эффекта агонистов GLP1R

Известно, что инфаркт-лимитирующий эффект ишемического пре- и посткондиционирования связан с активацией (фосфорилированием) следующих ферментов, обеспечивающих толерантность сердца к И/Р: киназа 1/2, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK1/2), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), протеинкиназа В (PKB), гемоксигеназа-1, цГМФ-зависимая протеинкиназа G (PKG), АМФ-активируемая киназа (AMPK) [39]. В кардиопротекторном эффекте кондиционирования принимают участие NO-синтаза, цГМФ, сиртуины – регуляторные белки [40]. Ишемическое пре- и посткондиционирование вызывает фосфорилирование (инактивацию) киназы-3β-гликоген-синтазы (GSK-3β), которая играет негативную роль в регуляции устойчивости сердца к И/Р [39].

А.К. Bose и соавт. установили, что инфаркт-лимитирующий эффект GLP-1 *in vitro* связан с активацией PI3K, ERK1/2 и протеинкиназы А (PKA) [11]. Блокада киназы mTOR также устраняла кардиопротекторный эффект GLP1 *in vitro* [12]. М.Н. Noyan-Ashraf и соавт. обнаружили, что курсовое введение мышам агониста GLP1R лираглу-

тида вызывает фосфорилирование (активацию) ПКВ и гемоксигеназы-1 [14]. Одновременно отмечается инактивация GSK-3β и усиление экспрессии транскрипционного фактора Nrf-2, который усиливает толерантность сердца к окислительному стрессу [14]. В исследованиях, выполненных на изолированных кардиомиоцитах, подвергнутых Г/Р, было продемонстрировано, что GLP-1(9-36) амид и эксендин-4 увеличивают выживаемость клеток [16]. Оба пептида увеличивали уровень цАМФ в кардиомиоцитах и индуцировали фосфорилирование (активацию) ПКВ, ERK1/2 и транскрипционного фактора CREB [16]. Ингибиторы ПКВ и ERK1/2 устраняли цитопротекторный эффект пептидных агонистов GLP1R [16].

Сообщают, что LY294002, ингибитор PI3K, устранял инфаркт-лимитирующий эффект эксендина-4 [38]. Есть данные о том, что эксендин ингибирует ферроптоз в ишемизированном миокарде [38]. Ингибитор фосфодиэстеразы-3 цилостазол, который ингибирует гидролиз цАМФ и увеличивает уровень этого внутриклеточного мессенджера в тканях, достоверно усиливал инфаркт-лимитирующий эффект эксендина [23]. Ингибитор цАМФ-зависимой протеинкиназы А (PKA) H-89 полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект эксендина. Эксендин увеличивал уровень цАМФ и активность PKA в ишемизированном миокарде [23]. Эти данные говорят о том, что цАМФ и PKA участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте эксендина.

Совместное применение эксендина и цилостазола приводило к фосфорилированию CREB, ПКВ и ERK1/2 [23], что тоже могло иметь прямое отношение к кардиопротекторному эффекту эксендина. Продemonстрировано, что эксендин-4 не влияет на размер инфаркта у мышей с «нокаутом» гена, кодирующего ПКВ, и с «нокаутом» гена, кодирующего митоген-активируемую протеинкиназу (MAP) [27]. Следовательно, киназы ПКВ и MAP участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте агонистов GLP1R. Сообщают, что лираглутид снижал продукцию активных форм кислорода (АФК) в инфарцированном миокарде мышей и уменьшал экспрессию НАДФН-оксидазы, которая генерирует супероксидные радикалы [29]. Этот эффект может иметь прямое отношение к инфаркт-лимитирующему действию лираглутида.

Установлено, что хроническая стимуляция GLP1R с помощью курсового введения эксендина-4 препятствует неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца у крыс с перманентной коронароокклюзией [32]. Показано, что эксендин-4 усиливал экспрессию GLP1R и GLP-1 в инфарцированном миокарде. Пептид увеличивал уровень цГМФ в миокарде в 2,5 раза, усиливал экспрессию PKG, эндотелиальной NOS (eNOS), стимулировал фосфорилирование eNOS [32]. Кроме того, авторы получили данные, что эксендин-4 улучшает транспорт Ca<sup>2+</sup> на уровне саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, препятствуя тем самым кальциевой перегрузке клеток. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял эти позитивные эффекты эксендина-4. Исследователи полагают, что благоприятное влияние эксендина-4 на постинфарктное ремоделирование сердца связано с активацией сигнального пути: GLP1R/eNOS/цГМФ/PKG [32].

Показано, что эксендин-4 (140 нг/кг) усиливал экспрессию регуляторного белка сиртуина-1 и стимулировал фосфорилирование (активацию) AMPK [34]. Ингибитор экспрессии регуляторного белка сиртуина EX527 (75 мг/кг) устранял инфаркт-лимитирующий эффект эксенди-

на-4 и супрессировал эксендин-индуцированную экспрессию сиртуина-1 и фосфорилирование AMPK [34]. Следовательно, агонист GLP1R эксендин-4 может оказывать инфаркт-лимитирующий эффект за счет усиления экспрессии сиртуина-1 и активации AMPK.

И/Р сердца вызывала изменения в ткани миокарда, характерные для ферроптоза, а именно увеличивала уровень малонового диальдегида (МДА) и окисленного глутатиона (GSSG), снижала уровень восстановленного глутатиона (GSH), стимулировала продукцию АФК [34]. Эксендин-4 (140 нг/кг) снижал уровень МДА и GSSG, ингибировал продукцию АФК, повышал уровень GSH, то есть ингибировал ферроптоз [34]. Ферроптоз является одной из регулируемых форм гибели клетки [40], поэтому его ингибирование могло иметь прямое отношение к кардиопротекторному эффекту эксендина-4. Эксендин-4 (140 нг/кг) усиливал экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и снижал экспрессию проапоптотического белка Bax, снижал уровень активированной каспазы-9 и активированной каспазы-3 в ишемизированном миокарде [40]. Возможно, что эксендин-4 может оказывать антиапоптотический эффект, что тоже способствует повышению устойчивости сердца к И/Р. Пептидный агонист GLP1R лираглутид усиливал экспрессию GLP1R и вызывал активацию Akt и PI3K в ишемизированном миокарде крыс [36].

Представленные данные свидетельствуют о том, что в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R принимают участие следующие киназы: AMPK, PI3K, ERK1/2, PKA, mTOR, GSK-3 $\beta$  (инактивируется), PKG, MKK3. В инфаркт-лимитирующем эффекте агонистов GLP1R, помимо киназ, принимают участие такие ферменты, как гемоксигеназа-1, eNOS. Есть данные о том, что в кардиопротекции важную роль играют транскрипционные факторы CREB и Nrf-2. Стимуляция GLP1R приводит к ингибированию ферроптоза, что может иметь прямое отношение к повышению толерантности сердца к И/Р.

## Нерешенные вопросы

Известно, что гипотетическими конечными эффекторами пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные K<sup>+</sup>-каналы (КАТФ-каналы) и пора переменной митохондриальной проницаемости (МРТ пора) [39, 41]. С активацией КАТФ-каналов связывают кардиопротекторный эффект опиоидов, аденозина, брадикинина [41]. Можно было предположить, что GLP-1 также способен активировать КАТФ-каналы. Однако было продемонстрировано, что GLP-1 (7-36), наоборот, ингибирует КАТФ-каналы в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса, что приводит к увеличению секреции инсулина [42]. Вместе с тем следует отметить, что КАТФ-каналы кардиомиоцитов и  $\beta$ -клеток отличаются по молекулярной структуре [43]. Возможно, что по этой причине GLP-1 ингибирует КАТФ-каналы в  $\beta$ -клетках, но активирует КАТФ-каналы в кардиомиоцитах. Кроме того, внутриклеточные сигнальные механизмы, сопряженные с GLP1R, в этих клетках могут существенно различаться. Значение МРТ поры в кардиопротекторном эффекте GLP-1 на данный момент не исследовано. Вопрос о том, участвуют ли GLP-1 в кардиопротекторном эффекте дистантного посткондиционирования или адаптации к гипоксии, еще ждет своего изучения.

## Заключение

Представленные данные убедительно демонстрируют, что активация GLP1R способствует повышению толерантности сердца к И/Р. Агонисты GLP1R оказывают кардиопротекторный эффект, когда их применяют как перед ишемией, так и при реперфузии. Последний факт говорит о целесообразности проведения клинических испытаний агонистов GLP1R у пациентов с ОИМ и чрескожным коронарным вмешательством, когда имеет место реперфузионное повреждение сердца. Агонисты GLP1R не только уменьшают размер инфаркта, но и способствуют восстановлению сократительной функции сердца во время реперфузии. Агонисты GLP1R препятствуют формированию неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца, что также говорит о целесообразности проведения клинических испытаний этих препаратов у пациентов, перенесших ОИМ. Использование ингибиторов ДПП-4 является альтернативным подходом к повышению устойчивости сердца к И/Р. Показано, что в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R участвуют белок сиртуин-1, киназы (AMPK, PI3K, ERK1/2, PKA, mTOR, GSK-3 $\beta$ , PKG, MAP) и ряд других ферментов (гемоксигеназа-1, eNOS). В инфаркт-лимитирующем эффекте агонистов GLP1R принимают участие транскрипционные факторы Nrf-2 и CREB. Стимуляция GLP1R приводит к ингибированию ферроптоза, что также может иметь прямое отношение к повышению устойчивости сердца к И/Р. Конечный эффектор кардиопротекторного действия стимуляции GLP1R остается неизвестен.

## Литература / References

1. Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):75–82. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82>.
2. Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):75–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82>.
3. Currey E.M., Falconer N., Isoardi K.Z., Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am. J. Emerg. Med.* 2024;75:98–110. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.10.020>.
4. Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khalique F., Ashraf M., Akmal R. et al. Factors Responsible for Worse Outcomes in STEMI Patients With Early vs Delayed Treatment Presenting in a Tertiary Care Center in a Third World Country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1):102049. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049>.
5. Nanavaty D., Sinha R., Kaul D., Sanghvi A., Kumar V., Vachhani B. et al. Impact of COVID-19 on acute myocardial infarction: A national inpatient sample analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1):102030. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102030>.
6. Hti Lar Seng N.S., Zeratsion G., Pena Zapata O.Y., Tufail M.U., Jim B. Utility of cardiac troponins in patients with chronic kidney disease. *Cardiol. Rev.* 2024;32(1):62–70. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000461>.
7. Luo Q., Sun W., Li Z., Sun J., Xiao Y., Zhang J. et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023;303:122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>.
8. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):36–46. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46>.
9. Vyshlov E.V., Alexeeva Ya.A., Usov V.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V.

- Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):36–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46>.
8. Li M., Hu L., Li L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(49):e36500. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036500>.
9. Sandoval D.A., D'Alessio D.A. Physiology of proglucagon peptides: Role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol. Rev.* 2015;95(2):513–548. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2014>.
10. Ussher J.R., Drucker D.J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(7):463–474. DOI: 10.1038/s41569-023-00849-3.
11. Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Brand C.L., Yellon D.M. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54(1):146–151. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.146>.
12. Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Yellon D.M. Myocardial Ischemia-reperfusion Injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K Pathway. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007;21(4):253–256. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6030-6>.
13. Sonne D.P., Engstrom 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. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.10.001>.
14. Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K., Sadi A.-M., Zhou Y.-Q., Riazi A.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. <https://doi.org/10.2337/db08-1193>.
15. Ossum A., van Deurs U., Engstrom T., Jensen J.S., Treiman M. The cardioprotective and inotropic components of the postconditioning effects of GLP-1 and GLP-1(9–36)a in an isolated rat heart. *Pharmacol. Res.* 2009;60(5):411–417. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.06.004>.
16. Ban K., Kim K.-H., Cho C.-K., Sauv   M., Diamandis E.P., Backx P.H. et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9–36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9–39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology*. 2010;151(4):1520–1531. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1197>.
17. Bao W., Aravindhan K., Alsaied H., Chendrimada T., Szapacs M., Citerone D.R. et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: Evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One*. 2011;6(8):e23570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023570>.
18. Dokken B.B., La Bonte L.R., Davis-Gorman G., Teachey M.K., Seaver N., McDonagh P.F. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents. *Horm. Metab. Res.* 2011;43(5):300–305. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1271777>.
19. Salling H.K., D  hler K.D., Engstrom T., Treiman M. Postconditioning with curaglutide, a novel GLP-1 analog, protects against heart ischemia-reperfusion injury in an isolated rat heart. *Regul. Pept.* 2012;178(1–3):51–55. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.06.007>.
20. Hu G., Zhang Y., Jiang H., Hu X. Exendin-4 attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein expression. *Cardiol. J.* 2013;20(6):600–604. <https://doi.org/10.5603/CJ.2013.0159>.
21. Wohlfart P., Linz W., H  bschle T., Linz D., Huber J., Hess S. et al. Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies. *J. Transl. Med.* 2013;11:84. DOI: 10.1186/1479-5876-11-84.
22. Bao W., Holt L.J., Prince R.D., Jones G.X., Aravindhan K., Szapacs M. et al. Novel fusion of GLP-1 with a domain antibody to serum albumin prolongs protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in the rat. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013;12(1):148. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-148>.
23. Ye Y., Qian J., Castillo A.C., Ling S., Ye H., Perez-Polo J.R. et al. Phosphodiesterase-3 inhibition augments the myocardial infarct size-limiting effects of exenatide in mice with type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;304(1):H131–H141. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00609.2012>.
24. Tsutsumi Y.M., Tsutsumi R., Hamaguchi E., Sakai Y., Kasai A., Ishikawa Y. et al. Exendin-4 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury via caveolae and caveolins-3. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014;13(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0132-9>.
25. Hamaguchi E., Tanaka K., Tsutsumi R., Sakai Y., Fukuta K., Kasai A. et al. Exendin-4, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, enhances isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction via caveolin-3 expression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19(7):1285–1290. URL: <https://www.europeanreview.org/article/8590> (13.05.2024).
26. Ihara M., Asanuma H., Yamazaki S., Kato H., Asano Y., Shinozaki Y. et al. An interaction between glucagon-like peptide-1 and adenosine contributes to cardioprotection of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor from myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015;308(10):H1287–H1297. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00835.2014>.
27. Du J., Zhang L., Wang Z., Yano N., Zhao Y.T., Wei L. et al. Exendin-4 induces myocardial protection through MKK3 and Akt-1 in infarcted hearts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016;310(4):C270–C283. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00194.2015>.
28. Robinson E., Tate M., Lockhart S., McPeake C., O'Neill K.M., Edgar K.S. et al. Metabolically-inactive glucagon-like peptide-1(9–36)amide confers selective protective actions against post-myocardial infarction remodeling. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0386-5>.
29. Wang X., Ding Z., Yang F., Dai Y., Chen P., Theus S. et al. Modulation of myocardial injury and collagen deposition following ischemia–reperfusion by linagliptin and liraglutide, and both together. *Clin. Sci.* 2016;130(15):1353–1362. <https://doi.org/10.1042/CS20160061>.
30. Takada S., Masaki Y., Kinugawa S., Matsumoto J., Furihata T., Mizushima W. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improved exercise capacity and mitochondrial biogenesis in mice with heart failure via activation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling. *Cardiovasc. Res.* 2016;111(4):338–347. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw182>.
31. Ekstr  m K., Dalsgaard M., Iversen K., Pedersen-Bjergaard U., Vejls  rup N., Diemar S.S. et al. Effects of liraglutide and ischemic post-conditioning on myocardial salvage after I/R injury in pigs. *Scand. Cardiovasc. J.* 2017;51(1):8–14. <https://doi.org/10.1080/14017431.2016.1197417>.
32. Chen J., Wang D., Wang F., Shi S., Chen Y., Yang B. et al. Exendin-4 inhibits structural remodeling and improves Ca<sup>2+</sup> homeostasis in rats with heart failure via the GLP-1 receptor through the eNOS/cGMP/PKG pathway. *Peptides*. 2017;90:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.02.008>.
33. Baba S., Iwasa M., Higashi K., Minatoguchi S., Yamada Y., Kanamori H. et al. Antidiabetic drugalogliptin protects the heart against ischemia-reperfusion injury through GLP-1 receptor-dependent and receptor-independent pathways involving nitric oxide production in rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017;70(6):382–389. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000531>.
34. Eid R.A., Bin-Meferij M.M., El-kott A.F., Eleawa S.M., Zaki M.S.A., Al-Shraim M. et al. Exendin-4 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by upregulation of SIRT1 and SIRT3 and activation of AMPK. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14(4):619–635. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09984-5>.
35. Ismaeil A., Babiker F., Al-Sabah S. Discrepancy between the actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the protection of the heart against ischemia reperfusion injury. *Pharmaceuticals*. 2022;15(6):720. <https://doi.org/10.3390/ph15060720>.
36. Zhou G., Wu H., Yang J., Ye M., Liu D., Li Y. et al. Liraglutide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of necroptosis by activating GLP-1R/PI3K/Akt pathway. *Cardiovasc. Toxicol.* 2023;23(3–4):161–175. <https://doi.org/10.1007/s12012-023-09789-3>.
37. Matsubara M., Kanemoto S., Leshnower B.G., Albane E.F., Hinmon R., Plappert T. et al. Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 2011;165(1):38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.016>.
38. Chang G., Zhang D., Yu H., Zhang P., Wang Y., Zheng A. et al. Cardioprotective effects of exenatide against oxidative stress-induced injury. *Int. J. Mol. Med.* 2013;32(5):1011–1020. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1475>.
39. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: An overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. <https://doi.org/10.2174/157016119666201120160619>.
40. Fang X., Ardehali H., Min J., Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(1):7–23. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00735-4>.
41. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1113–1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2003>.
42. Ding W.G., Kitasato H., Matsuura H. Involvement of calmodulin in glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;289(2):H200–H206. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00009.2005>.

gon-like peptide 1(7-36) amide-induced inhibition of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in mouse pancreatic  $\beta$ -Cells. *Exp. Physiol.* 2001;86(3):331–339. <https://doi.org/10.1113/eph8602173>.

43. Maslov L.N., Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V.,

Kurbatov B.K., Derkachev I.A. et al. KATP channels are regulators of programmed cell death and targets for the creation of novel drugs against ischemia/reperfusion cardiac injury. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023;37(6):1020–1049. <https://doi.org/10.1111/fcp.12924>.

## Информация о вкладе авторов

Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Бощенко А.А., Журавлева О.А. – анализ и интерпретация данных. Маслов Л.Н. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации. Мухомедзянов А.В., Подоксенов Ю.К., Кан А., Слдневская А.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Попов Сергей Валентинович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [press@cardio-tomsk.ru](mailto:press@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

**Бощенко Алла Александровна**, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [bosh@cardio-tomsk.ru](mailto:bosh@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>.

**Маслов Леонид Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [maslov@cardio-tomsk.ru](mailto:maslov@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

**Журавлева Ольга Александровна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [zhuravlevao@cardio-tomsk.ru](mailto:zhuravlevao@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0003-0106-6813>.

**Мухомедзянов Александр Валерьевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

**Слдневская Алиса Сергеевна**, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [alisaslidnevskaa@gmail.com](mailto:alisaslidnevskaa@gmail.com); <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

**Кан Артур**, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [kan989817@gmail.com](mailto:kan989817@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

**Нарыжная Наталья Владимировна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [natalynar@yandex.ru](mailto:natalynar@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

**Подоксёнов Юрий Кириллович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [uk@cardio-tomsk.ru](mailto:uk@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Поступила 25.11.2023;  
рецензия получена 18.03.2024;  
принята к публикации 30.07.2025.

## Information on author contributions

Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – development of manuscript concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content. Boshchenko A.A., Zhuravleva O.A. – data analysis and interpretation. Maslov L.N. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication. Mukhomedzyanov A.V., Podoksenov Yu.K. Kan A., Slidnevskaya A.S. – review of critical intellectual content, manuscript drafting, preparation and submission of the manuscript.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Sergey V. Popov**, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [press@cardio-tomsk.ru](mailto:press@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

**Alla A. Boshchenko**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [bosh@cardio-tomsk.ru](mailto:bosh@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>.

**Leonid N. Maslov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [maslov@cardio-tomsk.ru](mailto:maslov@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

**Olga A. Zhuravleva**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [zhuravlevao@cardio-tomsk.ru](mailto:zhuravlevao@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0003-0106-6813>.

**Alexander V. Mukhomedzyanov**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

**Alisa S. Slidnevskaya**, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [alisaslidnevskaa@gmail.com](mailto:alisaslidnevskaa@gmail.com); <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

**Arthur Kan**, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [kan989817@gmail.com](mailto:kan989817@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

**Natalia V. Naryzhnaya**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [natalynar@yandex.ru](mailto:natalynar@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

**Yuri K. Podoksenov**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: [uk@cardio-tomsk.ru](mailto:uk@cardio-tomsk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Received 25.11.2023;  
review received 18.03.2024;  
accepted for publication 30.07.2025.