

ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСЕНАТИДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зыков В. А.¹, Тучина Т. П.¹, Лебедев Д. А.¹, Крылова И. Б.²,
Байрамов А. А.¹, Бабенко А. Ю.¹, Галагудза М. М.¹,
Кулешова Э. В.¹, Гринева Е. Н.¹

Контактная информация:

Тучина Таисия Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Пархоменко д. 15, лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 197341.
E-mail: tayka_91@mail.ru

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,
Россия

Статья поступила в редакцию 14.06.2019
и принята к печати 02.09.2019.

Резюме

Актуальность. Инсулинотерапия сопряжена с высоким риском гипогликемии, высокой вариабельностью гликемии. Поэтому терапия периинфарктных пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) аналогами глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), способными уменьшить вариабельность гликемии и риск гипогликемий, становится актуальной. **Цель.** Изучение эффектов комбинированного применения аГПП-1 и инсулинотерапии на модели острого инфаркта миокарда (ОИМ) у крыс и на уровень маркеров повреждения миокарда, натрийуретического пептида типа В (BNP), динамику эхокардиографических показателей (ЭхоКГ) и показатели гликемии у пациентов с СД2 и ОИМ. **Материалы и методы.** В эксперименте моделировался неонатальный стрептозотоциновый сахарный диабет (СД). Группы животных формировались в зависимости от времени начала терапии инсулином, аГПП-1 (эксенатидом) или комбинированной терапии — до или после ОИМ. Проводилась морфологическая оценка очага ишемии и некроза и оценивалась вариабельность гликемии. В клинической части формировались 2 группы пациентов с СД2 и ОИМ. Первая группа получала стандартную инсулинотерапию, вторая группа — комбинированную терапию инсулином и аГПП-1. Оценивались параметры гликемии, маркеры повреждения миокарда, BNP, динамика ЭхоКГ. **Результаты.** Наблюдалось уменьшение зоны некроза, вариабельности гликемии в группе комбинированной терапии в эксперименте. Уровни тропонина I и креатинфосфокиназы МВ исходно существенно не отличались во всех группах пациентов. У пациентов с аГПП-1 отмечалось снижение вариабельности гликемии, положительная динамика как уровня рго-BNP, так и фракции выброса (ФВ) во время наблюдения. **Заключение.** Наиболее выраженный положительный эффект на течение ОИМ аГПП-1 оказывает при введении до начала реперфузии. Добавление аГПП-1 у пациентов не оказало влияния на динамику маркеров повреждения миокарда, но уменьшало вариабельность гликемии, улучшало динамику лабораторных показателей, отражающих выраженность сердечной недостаточности.

Ключевые слова: кардиопротекция, аГПП-1, инсулин, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Зыков В.А., Тучина Т.П., Лебедев Д.А. и др. Оценка кардиопротективного действия эксенатида при сахарном диабете 2 типа в условиях острой ишемии миокарда в клинике и эксперименте. Трансляционная медицина. 2019;6(4):22–34.

EVALUATION OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF EXENATIDE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE CLINIC AND EXPERIMENT

Zykov V. A.¹, Tuchina T. P.¹, Lebedev D. A.¹, Krylova I. B.²,
Bayramov A. A.¹, Babenko A. Yu.¹, Galagudza M. M.¹,
Kuleshova E. V.¹, Grineva E. N.¹

Corresponding author:

Tuchina Taisiia P.,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: tayka_91@mail.ru

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Research Institution «Institute of Experimental Medicine», Saint Petersburg, Russia

Received 14 June 2019; accepted
02 September 2019.

Abstract

Background. Insulin therapy is associated with the risk of hypoglycemia, high variability of glycemia. Therefore, therapy with analogues GLP1 becomes relevant for patients with myocardial infarction and diabetes mellitus type 2. These drugs can reduce glycemic variability and risk of hypoglycemia. **Objective.** The effects of combination therapy analogue GLP1 and insulin should be studied in rats with experimental myocardial infarction and the impact of such therapy should be studied on the level of markers of myocardial damage, BNP, dynamics of the echocardiographic parameters and level of glycemia in patients with diabetes mellitus type 2 and myocardial infarction. **Design and methods.** Neonatal streptozotocin diabetes mellitus was modeled in an experiment in rats. Groups of animals were formed depending on the time of the beginning of insulin therapy, analogue GLP1(exenatide) or a combination of these drugs — before or after experimental myocardial infarction. Morphological assessment of ischemia and necrosis areas was carried out and glycemic variability was assessed. Two groups of patients with type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction were formed in the clinical part. The first group received standard insulin therapy, the second group received combination therapy with insulin and exenatide. Parameters of glycemia, markers of myocardial damage, BNP, dynamics of echocardiography were evaluated. **Results.** The decrease of the area of necrosis, was observed in the combination therapy group in the experiment. Troponin I and CPK MV levels did not differ initially in all groups of patients. Reducing glycemic variability, a positive trend of level BNP, and EF was noted in patients with exenatide. **Conclusion.** Exenatide has the most pronounced positive effect on the course of myocardial infarction at the introduction before the start of reperfusion. Exenatide had no effect on the dynamics of markers of myocardial damage, but reduced the glycemic variability, improved the dynamics of laboratory parameters in patients.

Key words: cardioprotection, GLP1, insulin, type 2 diabetes mellitus, myocardial infarction.

For citation: Zykov VA, Tuchina TP, Lebedev DA et al. Evaluation of cardioprotective effect of exenatide in type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction in the clinic and experiment. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(4):22–34. (In Russ.)

Список сокращений: aГПП-1 — агонист глюкагоноподобного пептида-1, АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — с-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид тип В.

Актуальность

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) риск развития атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни увеличен в 2–4 раза [1], риск ее осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ) — в 3–5 раз [2] и в 2 раза увеличен риск сердечно-сосудистой смерти [3]. Долгое время считалось, что нормализация гликемии является ключевым фак-

тором снижения этих рисков. Однако полученные в исследованиях последних лет данные привели к перестановке акцентов. Все более очевидным становится тот факт, что, несмотря на несомненную предикторную роль в отношении ухудшения прогноза пациентов, переносящих большие сердечно-сосудистые события, в частности острый инфаркт миокарда (ОИМ) [4], гипергликемия и ее интенсивная коррекция в период их развития не столь значима для прогноза [5]. Точно также выбор инсулинотерапии как метода достижения оптимального гликемического контроля у больных, переносящих ОИМ, становится все более дискуссионным. По данным мета-анализа 2015 году, инсулинотерапия достоверно улучшала прогноз только у больных со стрессовой гипергликемией, переносящих ОИМ без подъема сегмента ST, не оказывая существенного влияния на исходы ОИМ у пациентов с СД2, а в группе больных с СД2 и подъемом сегмента ST даже ухудшая их [6, 7, 8]. Между тем накоплены данные, показывающие значимое влияние на прогноз ИМ и смертность таких параметров гликемии, как гипогликемия [9, 10] и вариабельность гликемии [11, 12, 13]. Большинство исследований последних лет демонстрируют, что высокая вариабельность гликемии усугубляет неблагоприятный прогноз при ОИМ и СД2 [13, 14, 15]. Соответственно в представлении об адекватной терапии нарушений углеводного обмена при ОИМ также назрели изменения: пришло понимание необходимости не столько интенсивного снижения уровня гликемии, сколько достижения ее безопасного уровня (ниже 10, в идеале — ниже 8,7 ммоль/л, но не ниже 5 ммоль/л) с минимизацией вариабельности. Это ставит вопрос о включении в терапию периинфарктных пациентов с СД2 других препаратов, способных уменьшить вариабельность гликемии, риск гипогликемий и имеющих самостоятельные положительные плеiotропные эффекты на сердечно-сосудистую систему [16]. Кандидатами на такую роль в настоящее время являются препараты, влияющие на инкретиновые эффекты, в частности аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Оптимальным выбором для начала терапии при поступлении больного с ОИМ является, с точки зрения фармакодинамики, эксенатид как препарат с наиболее коротким периодом начала действия [17] из зарегистрированных в Российской Федерации на момент начала исследования.

К настоящему времени накоплены данные о позитивном влиянии аГПП-1 на усвоение глюкозы и свободных жирных кислот в миокарде, эндотелий-зависимую вазодилатацию (активация экспрессии генов, регулирующих продукцию оксида азота),

ишемическое preconditionирование миокарда, цитопротекцию кардиомиоцитов [18, 19]. Эффекты аГПП-1 на выработку инсулина и глюкагона носят глюкозозависимый характер, что позволяет существенно снижать вариабельность гликемии и риск развития гипогликемий [20, 21]. В литературе последних лет уже представлены данные о позитивном влиянии аГПП-1 на течение ОИМ как на животных моделях [22, 23], так и на группах пациентов с СД2 [24, 25] и без него [24, 26]. Однако в представленных работах оценивались эффекты монотерапии аГПП-1, в то время как в рутинной практике более актуальным представляется сочетание аГПП-1 с инсулинотерапией. Поэтому нашей группой было решено провести трансляционное исследование, задачами которого стали:

1. Изучение влияния на гликемию и выживаемость животных в ходе эксперимента включения в терапию аГПП-1 — эксенатида на разных сроках (до индукции ишемии и в период ишемии) в дополнение к инсулинотерапии на экспериментальной модели ИМ у крыс.

2. Изучение влияния включения в терапию аГПП-1 эксенатида (в дополнение к инсулину) на уровень маркеров повреждения миокарда, натрийуретического пептида типа В (BNP), динамику эхокардиографических показателей (ЭхоКГ) и показатели гликемии (среднюю гликемию, вариабельность гликемии, индекс гипогликемии) на группе пациентов с СД2 типа, переносящих ОИМ.

Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования

Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85–23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Опыты выполнены на 100 крысах самцах линии Wistar. Для моделирования неонатального стрептозотоцинового СД2, который является экспериментальным аналогом СД2 у людей, животным на 4–5 день жизни однократно внутрибрюшинно вводили стрептозотцин, растворенный в цитратном буфере (pH 5,5) в дозе 65 мг/кг [27, 28]. Для отбора крыс в опыт производилась оценка уровня гликемии в возрасте 3 месяцев. В эксперимент включались животные с уровнем гликемии выше 7 ммоль/л натощак и (или) с положительным глюкозотолерантным тестом. Отобранные животные были разделены на следующие группы:

- Группа А — инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ в дозе 0,1 U/kg.

- Группа В — эксенатид за 1,5 часа до ишемии в дозе 140 мг/кг.
- Группа С — инсулин в той же дозе через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию.
- Группа D — эксенатид в той же дозе через 40 минут после ишемии.
- Группа I — эксенатид перед моделированием ОИМ в той же дозе и инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию.
- Группа К — контрольная группа животных с СД2.

Моделирование острого инфаркта миокарда проводили через 10–12 недель после индукции СД2 по классической методике коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс *in vivo* путем наложения лигатуры на коронарную артерию. Все экспериментальные процедуры проводились под наркозом. Хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг вводили внутривенно. Для внутривенной инъекции препаратов катетеризировали левую бедренную вену. Моделирование ОИМ проводилось при искусственной вентиляции легких через трахеостому (частота дыхания — 60/мин, дыхательный объем — в пределах 3 мл/100 г массы).

Протокол эксперимента по моделированию ОИМ

ОИМ с последующей реперфузией моделировали путем наложения лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии на 40 минут, после чего снимали лигатуру и восстанавливали коронарный кровоток. Для подтверждения наличия ОИМ снимали ЭКГ в 3 стандартных отведениях. Через 80 минут от начала реперфузии и получения терапии во всех подгруппах эксперимент был завершен.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Проводилось измерение уровня капиллярной глюкозы до начала моделирования ОИМ, через 30, 60, 120 минут после моделирования ОИМ глюкометром Акку-Чек. Глюкоза крови измерялась с использованием диагностических тест-полосок Акку-Чек. Оценивался уровень летальности животных в группах во время эксперимента.

Выполнялся расчет вариабельности гликемии по формуле

$$\lambda = \sum_{n=1}^{\lambda} (\lambda > v)$$

где λ — каждое увеличение уровня глюкозы в крови или снижение, n — число наблюдений,

v — изменение средней глюкозы крови более чем на 1 ммоль/л. Эпизодом гипогликемии считалось снижение глюкозы крови ниже 3,5 ммоль/л [29].

Дизайн эксперимента:

1. Индукция сахарного диабета.
2. Начало терапии согласно протоколу в группах А, В, I.
3. Моделирование ОИМ по описанной ранее методике.
4. Начало терапии в группах С, D препаратами согласно протоколу: инсулин в дозе 0,1 Ед/кг массы тела (группа С), эксенатид в дозе 140 мкг/кг (группа D), комбинация терапии инсулином по уровню глюкозы (группа I).
5. После окончания реперфузии, выведение животных из эксперимента.

Клиническая часть исследования

Пациенты с СД2 и ОИМ были включены в открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по оценке влияния терапии инсулином или комбинации инсулина с аГПП-1 эксенатидом на уровень маркеров повреждения миокарда, воспаления, оксидативного стресса, BNP, показатели ЭхоКГ, на течение ОИМ и отдаленный сердечно-сосудистый прогноз.

В исследовании участвовали пациенты в возрасте 50–75 лет, с установленным диагнозом ОИМ (длительность болевого синдрома не более 24 часов), с сопутствующим СД2, соответствующие разработанным нами критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз ОИМ (острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST в 2 и более отведениях и повышением содержания маркеров повреждения миокарда в крови).
2. Наличие СД2 в анамнезе.
3. Длительность болевого синдрома менее 24 часов.
4. Возраст пациентов 50–75 лет.

Критерии исключения:

1. Перенесенный ОИМ в течение года.
2. Сердечная недостаточность выше II класса по классификации Killip.
3. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ф. кл. (по NYHA).
4. Сахарный диабет 1 типа (СД1).
5. СД2 с уровнем глюкозы натощак более 16 ммоль/л или в течение суток более 25 ммоль/л (в том числе по данным анамнеза).
6. Признаки кетоацидоза.
7. Значимые отклонения лабораторных показателей: клиренс креатинина менее 40 мл/мин,

анемия (гемоглобин ниже 90 г/л), повышение уровня билирубина в 2 раза и печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза выше нормы.

8. Наличие легочной патологии с дыхательной недостаточностью (ДН) II ф. кл. и выше.

9. Тяжелая сопутствующая патология, которая может определять неблагоприятный прогноз для жизни в течение года.

10. Индивидуальные противопоказания пациентов к аГПП-1.

Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было получено согласно протоколу заседания № 456 от 11.10.2012 г.

Пациенты были разделены на 2 рандомизированные группы: первая группа (сравнения) получала стандартную инсулинотерапию; вторая группа — комбинированную терапию инсулином и эксенатидом. Распределение пациентов в группы осуществлялось путем программы распределения «подкидывания монеты». Распределение пациентов по группам не прогнозировали заранее.

В группу сравнения было включено 22 человека, численность группы пациентов, получавших комбинированную терапию, составила 18 больных.

В отделение реанимации и интенсивной терапии всем пациентам при поступлении проводилась стандартная терапия, согласно рекомендациям Всероссийского национального общества кардиологов (ВНОК) [30]. Выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболизис, вводились анальгетики (преимущественно наркотические), антиагреганты и антикоагулянты, статины в максимально переносимой дозе, нитраты (при сохранении болевого синдрома), препараты для лечения артериальной гипертензии (иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающегося фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы).

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, коррекция гликемии у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST проводилась при достижении глюкозы плазмы в течение суток 6,5–7,8 ммоль/л. Допускалось ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л. Избегали снижения глюкозы плазмы менее 6,0 ммоль/л и повышения выше 10,0 ммоль/л. Схема коррекции гликемии в отделении интенсивной терапии была принята следующая: постоянная инфузия инсулина короткого действия (актрапид НМ) при помощи инфузомата со скоростью 1 единица в час для коррекции уровня глюкозы 150 мг/дл (8,3 ммоль/л), 2

единицы — для 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) и так далее в зависимости от клинической ситуации.

Пероральная сахароснижающая терапия при поступлении в отделение реанимации была отменена.

Пациентам второй группы, помимо терапии инсулином, вводили эксенатид в дозе 5 мкг 2 раза в день подкожно (в течение 14 дней), вне зависимости от веса и показателей углеводного обмена. При поступлении в стационар пациенту, соответствующему критериям включения, сразу предлагалось подписать информированное согласие, и в течение первых 24 часов (при рандомизации в группу эксенатида) проводилось введение препарата.

Методы исследования клинической части этапа

Клиническая оценка: обследование включенных в исследование пациентов состояло из опроса (жалобы, анамнез заболевания, сбор информации по конечным точкам), физикального осмотра с измерением антропометрических параметров [возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ)], клинических параметров [артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД)]. Расчет ИМТ проводился по формуле масса тела (кг)/рост (м²). Измерение АД проводили после 5-минутного отдыха, в положении больного сидя 2 раза с интервалом в 5 минут, фиксировалось среднее значение.

Методы лабораторного обследования:

1. Определение маркеров повреждения миокарда. КФК-МВ определялось с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция (нормы для основных исследуемых показателей представлены в таблице 1).

2. С-реактивный белок (СРБ) в крови определялся методом турбидиметрии с использованием реактивов и анализатора ARCHITECT 2000i фирмы Abbot, США.

3. Тропонин и натрийуретический пептид тип В определялись методом ИФА на автоматическом фотометре для микропланшета ELx 800 Bio TEK (США), наборы фирмы Hycult Biotech, Нидерланды.

4. Фруктозамин определялся на биохимическом анализаторе Cobas c311, набор фирмы Roche, Швейцария. Контроль для фруктозамина (норма) Precinorm Fructosamin 3*1мл Cobas c311, Roche, Швейцария.

5. Вариабельность гликемии: фиксация данных об уровне гликемии проводилась с 5-минутным интервалом в течение 72 часов с помощью системы постоянного мониторинга гликемии CGMs (Continuous Glucose Monitors) Medtronic Minimed Gold System (System MMT-7102, Medtronic, США). Передача и расшифровка данных CGM проводи-

Таблица 1. Нормальные значения лабораторных показателей

Показатель	Норма
Глюкоза	3,3–6,1 ммоль/л
Креатинфосфокиназа (КФК)-МВ	0–24 МЕ/л
Тропонин	< 0,3 мкг/л
СРБ	0,01–10 мг/л
Натрийуретический пептид тип В (proBNP)	0–125 пг/мл
Фруктозамин	205–285 мкмоль/л

Таблица 2. Влияние эксенатида, инсулина и их совместного применения на углеводный обмен у крыс с экспериментальным СД2 и ИМ

Group	A	B	C	D	I	K
Количество гипогликемий, n	5	1	3	2	1	0
Средняя амплитуда колебаний гликемии, (MAGE), ммоль/л	6,29 ± 0,9*	3,79 ± 0,65*	5,57 ± 1,30	3,6 ± 0,65*	3,6 ± 0,65*	4,48 ± 0,74

Примечания: * — $p < 0,05$; А — группа животных, получающая инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ; В — группа животных, получающих эксенатид за 1,5 часа до ишемии; С — животные, получающие инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; D — животные, получающие эксенатид через 40 минут после ишемии; I — группа животных, получающих эксенатид перед моделированием ОИМ и инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; К — контрольная группа животных с СД2.

лись по окончании 72-часового периода исследования. Данные обработаны с помощью компьютерной программы Solutions Software, позволяющей рассчитывать основные параметры вариабельности гликемии за 72-часовой период: структуру гликемии (процентное соотношение временных интервалов нахождения в состоянии гипер-, нормо- и гипогликемии), стандартное отклонение SD, площадь под гликемической кривой в области гипергликемии.

6. У пациентов определялся уровень креатинина крови с последующим расчетом СКФ по MDRD. Кроме того, также был определен уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

7. Инструментальные методы исследования.

ЭхоКГ проводилось на аппарате VIVID 7 трансторакальным доступом в положении лежа на левом боку из 3 классических доступов. Проводилась оценка параметров, отражающих характер ремоделирования миокарда: систолической и диастолической функций, фракции выброса (ФВ), зон и сегментов акинезии и гипокинезии.

ЭКГ проводилась на аппарате Cardiovit AT-102 с расчетами промежутков и амплитуд зубцов

и предварительной оценкой ритма и проводимости. Кроме того, в первые 3 суток пациенты были подключены к постоянному кардиомонитору системы SIMIENS, что позволяло оценивать новые виды аритмий в режиме реального времени и записи.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (Statistical Package for Social Sciences). Для анализа различий в переменных до и после начала терапии исследуемыми препаратами использовали парный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — стандартная ошибка. В малых выборках описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 процентилей). Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна–Уитни оценивали достоверность различий независи-

Таблица 3. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа инсулин + эксенатид, n = 18	Группа сравнения (инсулин), n = 22	P
Возраст, лет	75,0 ± 6,2	71,1 ± 8,4	0,7
Мужчин, %	37,5 %	40 %	< 0,05
ИМТ, кг/м ²	31,1 ± 2,4	30,2 ± 3,3	0,8
АД, мм рт. ст.	132,9 ± 9,1 / 80,3 ± 6,5	132,0 ± 7,3 / 78,4 ± 5,7	0,9/0,8
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	11,4 ± 2,3	10,9 ± 4,0	0,9
Фруктозамин при поступлении, мкмоль/л	252,5 ± 24,4	239,5 ± 29,3	0,7
СКФ, mL/min/1,73 m ²	70 ± 12,2	61 ± 9,0	0,56
ЧСС, уд/мин	96 ± 8,2	92 ± 4,6	0,67
ХСН (NYHA) класс	2 ± 0,3	2 ± 0,8	1,0
СН (Killip) класс	2 ± 0,1	2 ± 0,1	1,0

Примечания: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс/АДд — систолическое/ диастолическое артериальное давление; СН — сердечная недостаточность.

мых переменных. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Результаты экспериментальной части исследования

Результаты оценки вариабельности гликемии и количества гипогликемий (уровень глюкозы менее 3,5 ммоль/л) представлены в таблице 2.

Мы получили достоверные различия амплитуды колебаний гликемии у животных группы А ($6,29 \pm 0,9$) с группами В ($3,79 \pm 0,65$), D ($3,6 \pm 0,65$) и I ($3,6 \pm 0,65$) ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни). При этом вариабельность гликемии была выше всего в группе А (инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ), значимо ниже в группе В (эксенатид за 1,5 часа до ишемии в дозе 140 mg/kg) и D (эксенатид в той же дозировке через 40 минут после индукции ишемии), группе I (комбинированное применение препаратов). Этому же распределению соответствует и количество гипогликемий в группах. Статистическая обработка по количеству гипогликемий не проводилась в связи с маленькой выборкой, данные приведены в абсолютных числах.

Также была проанализирована смертность животных на различных этапах эксперимента по группам. Результаты представлены на рисунке 1.

Оценка достоверности различий по количеству умерших животных не проводилась в связи с ма-

ленькой выборкой, данные приведены в процентном соотношении числа умерших к общему числу животных в группе, включенных в эксперимент. Количество умерших животных было самым высоким (50 %) в группе А (монотерапия инсулином до индукции ишемии) и самым низким в группе I (комбинированная терапия) и коррелировало с размером очага некроза ($34,7 \pm 3,4$ в группе А и $8,08 \pm 1,6$ в группе I), вариабельностью гликемии (в группе А вариабельность значимо выше, чем в группе I) и частотой гипогликемий (количество гипогликемий в группе I в 5 раз меньше, чем в группе А).

Результаты клинической части исследования

Результаты обследования в зависимости от типа лечения представлены в таблице 3. В группу сравнения (пациенты, получавшие стандартную инсулинотерапию) было включено 22 человека, в исследуемую группу (пациенты, получавшие комбинированную терапию) — 18 больных.

Из таблицы 3 видно, что группы были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим и лабораторным показателям. Пациентов, принимающих эксенатид или другие препараты группы агПП-1 на амбулаторном этапе и догоспитальном, не было.

В процессе наблюдения оценивалась динамика показателей гемодинамики (систолическое АД / диастолическое АД, частота сердечных сокращений и их вариабельность) в зависимости от харак-

тера терапии, однако статистически значимых различий по этим показателям получено не было.

Не было установлено статистически значимых различий по уровню фруктозамина исходно ($p = 0,06$). Выявлены значимые различия на 14 сутки ($p < 0,0001$) в двух группах пациентов. Исходя из этих данных можно заключить, что пациенты были сопоставимы по качеству контроля гликемии до начала исследования, независимо от получаемой терапии.

Уровни тропонина I и креатинфосфокиназы МВ исходно и на 3 сутки ОИМ существенно не отличались в обеих группах.

Оценка вариабельности гликемии проводилась при помощи CGMS и данные оценки вариабельности представлены на рисунке 2.

Из графика видно, что у пациентов с комбинированной терапией отмечалось статистически значимое снижение вариабельности гликемии на 3 сутки терапии (по критерию Манна–Уитни, $p < 0,0001$) (рис. 2). При этом средние значения вариабельности гликемии составляли: $3,11 \pm 0,4$ — группа сравнения и $5,29 \pm 0,7$ — основная группа. Время пребывания в диапазоне гликемии ниже $3,9$ ммоль/л равнялось 0 в опытной группе, что было

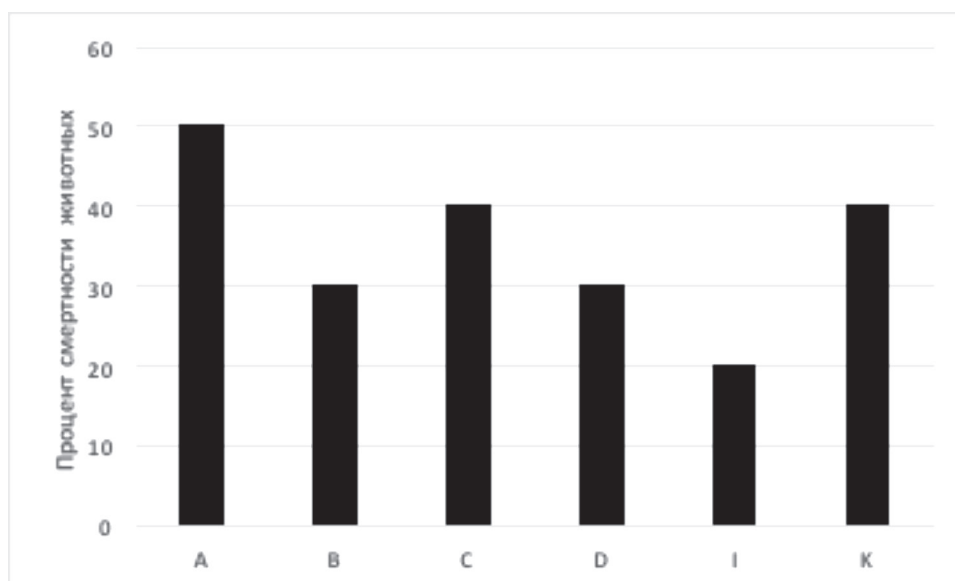


Рис. 1. Процент смертности животных с СД2 и ОИМ в зависимости от характера терапии:

А — группа животных, получающая инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ; В — группа животных, получающих эксенатид за 1,5 часа до ишемии; С — животные, получающие инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; D — животные, получающие эксенатид через 40 минут после ишемии; I — группа животных, получающих эксенатид перед моделированием ОИМ и инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; К — контрольная группа животных с СД2

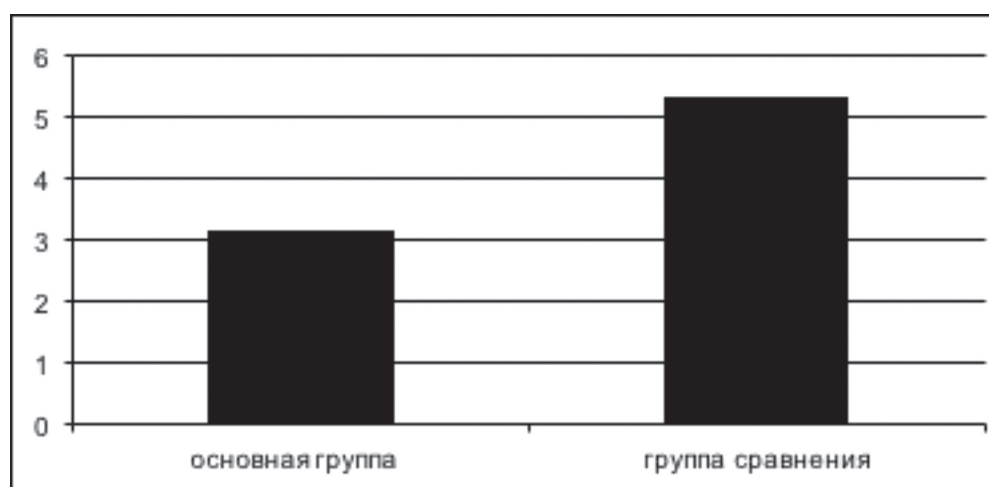


Рис. 2. Вариабельность гликемии у пациентов с ОИМ и СД2 в течении 3 первых суток ОИМ в зависимости от характера терапии (ммоль/л)

статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,02$).

Оценка сократительной функции миокарда проводилась по данным ЭхоКГ (ФВ). Измерение ФВ было выполнено исходно, на 3 и 14 сутки у пациентов обеих групп (рис. 3).

Были установлены достоверные различия при сравнении ФВ. У пациентов группы сравнения ФВ практически не изменилась к 3 суткам по сравнению с исходной, а к 14 суткам существенно снизилась. В то же время у пациентов в группе, получавшей аГПП-1, не было выявлено достоверного изменения ФВ к 3 суткам, однако отмечена тенденция к увеличению ФВ к 14 суткам ($p = 0,24$ при сравнении с исходной) (рис. 3).

Для оценки прогноза развития и течения сердечной недостаточности также изучалась концен-

трация в крови BNP. Уровень BNP оценивался исходно, на 3 и 14 сутки у пациентов обеих групп (рис. 4).

В основной группе выявлены статистически значимые ($p = 0,01$ по критерию Фридмана) различия в 3 измерениях BNP (исходно, на 3 и 14 сутки), при этом на 3 сутки BNP несколько увеличился, а к 14 суткам существенно снизился. В группе сравнения не установлено статистически значимых различий динамики BNP ($p = 0,22$). На основании качественного анализа ранговых статистик можно заключить, что BNP увеличен к 14 суткам терапии у пациентов группы сравнения по сравнению с исследуемой.

Таким образом, в исследуемой группе выявлена положительная динамика как уровня BNP (снижение), так и ФВ (увеличение) к 14 суткам терапии по сравнению с группой сравнения.

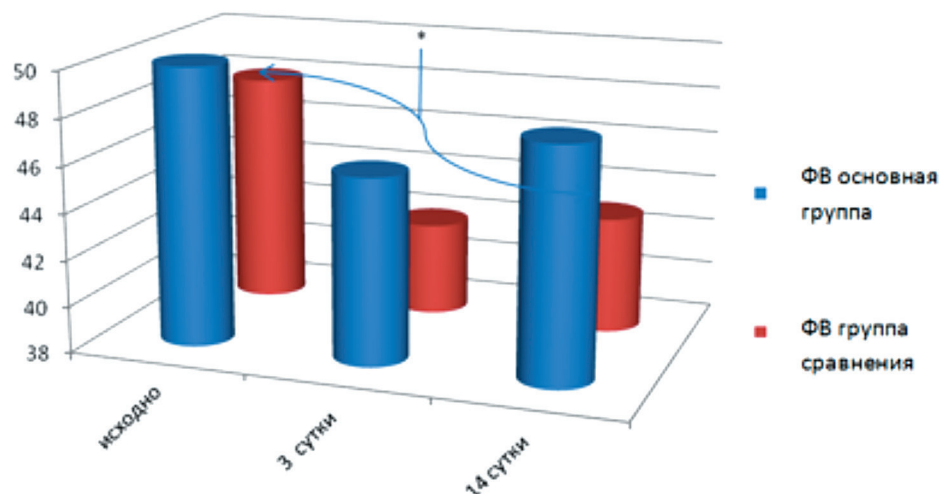


Рис. 3. Динамика фракции выброса в группах сравнения, оцененная по критерию Фридмана (* $p < 0,05$)

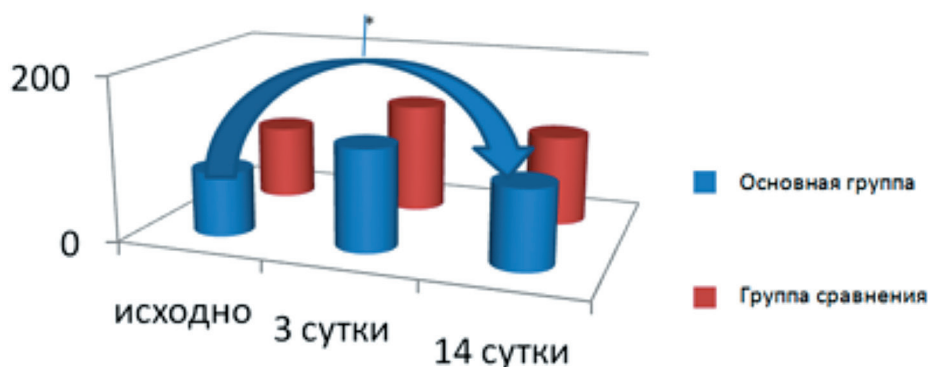


Рис. 4. Динамика уровня pro-BNP у больных в зависимости от характера терапии (* $p < 0,05$)

Учитывая, что для инфаркта миокарда характерно наличие системной и локальной воспалительной реакции, активация острофазовых белков, в частности С-реактивного белка (СРБ), изучалась динамика этого показателя в процессе наблюдения. Уровень СРБ определялся исходно и на 14 сутки инфаркта. Полученные результаты представлены на рисунке 4.

Выявлены статистически значимые различия динамики уровня СРБ в обеих группах. При этом в группе сравнения произошло значимое повышение уровня СРБ по сравнению с исходным ($p = 0,009$ по критерию Вилкоксона), а в исследуемой группе — его значимое снижение ($p = 0,001$).

Исходно статистически значимые различия в уровне СРБ отсутствуют ($p = 0,11$ по критерию Манна–Уитни), но на 14 сутки лечения выявлялись существенные статистически значимые различия ($p < 0,0001$) у пациентов основной группы — уровень СРБ стал ниже, чем у пациентов группы сравнения.

При анализе достижения конечных точек на 14 сутки наблюдения установлено, что в основной группе у 2 человек были достигнуты конечные точки (ранняя постинфарктная стенокардия и острая левожелудочковая недостаточность), а в группе сравнения у 5 человек (ранняя постинфарктная стенокардия — 2 случая, острая левожелудочковая недостаточность — 1 случай, новые нарушения ритма, ранее незафиксированные — 2 случая).

Таким образом, полученные данные за период наблюдения пациентов в стационаре (14 суток) демонстрируют значительно меньшее количество случаев достижения конечных точек в исследуемой группе.

Обсуждение и выводы

Результаты, полученные в экспериментальной части нашей работы, подтверждают продемонстри-

рованные в более ранних исследованиях данные о кардиопротективном эффекте эксенатида [22]. В отличие от близких по дизайну экспериментальных исследований, в которых была продемонстрирована способность агППП-1 уменьшать размер очага некроза миокарда при введении препарата в течение 3–7 дней до индукции ишемии [30], мы сравнили эффект препарата при его введении непосредственно до и после индукции ишемии (перед началом реперфузии). Такой дизайн позволяет получить ответ на вопрос — имеет ли смысл начинать терапию агППП-1 при развитии ОИМ, если ранее она не проводилась? Аналогичный дизайн — введение препарата в период реперфузии был использован в работе D. P. Sonne и соавторов (2008) [23], но исследование проводилось на выделенном перфузируемом сердце крысы и для введения использовался эксентин-4. В этом исследовании введение эксентина-4 привело к уменьшению ишемического повреждения, но характер данного эксперимента крайне слабо имитирует реальные клинические условия. В исследовании наших коллег [32] было установлено, что при интракоронарном введении метформина (модель перфузируемого сердца) происходит значимое уменьшение зоны инфаркта ($p = 0,008$, в сравнении с контрольной группой), а системное введение метформина (внутрибрюшинно) не приводило к уменьшению очага ишемического повреждения. Еще одним важным отличием нашего исследования является использование комбинированного введения инсулина и эксенатида. Следует отметить, что инсулинотерапия у животных с экспериментальным сахарным диабетом сопряжена с существенными сложностями — высокая частота гипогликемий, значительные колебания гликемии. В то же время предложенный нами протокол исследования максимально приближен к клинической ситуации и обеспечивает оптимальную трансляцию результатов в клинику.

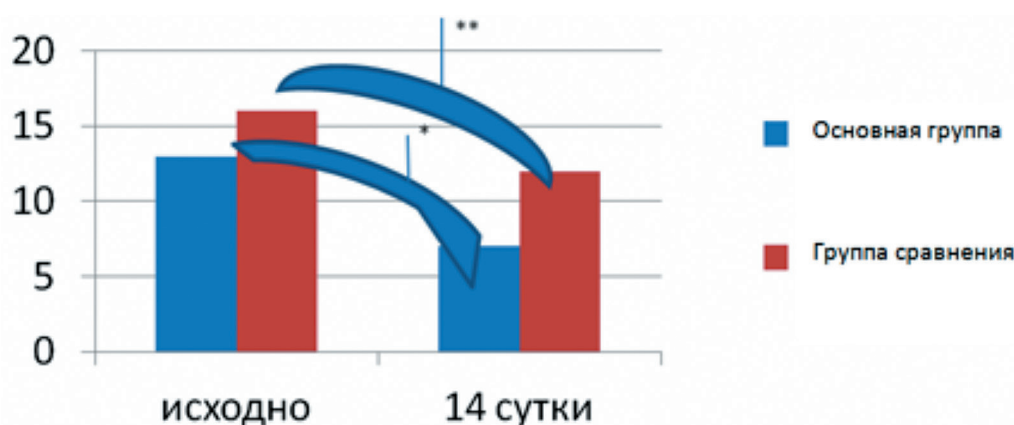


Рис. 5. Динамика уровня СРБ в зависимости от характера терапии (* и ** $p < 0,05$)

Как было показано в наших более ранних публикациях отношение зоны некроза миокарда к зоне ишемии — наихудшее в группе, в которой введение инсулина было начато до индукции ишемии [31]. При введении препаратов перед реперфузией различия в соотношении размеров зоны некроза к зоне ишемии миокарда меньше, однако в группах с добавлением эксенатида соотношение было лучшим, чем в группе инсулинотерапии, что сопровождалось также наиболее низкой вариабельностью гликемии и лучшей выживаемостью. Самый минимальный объем зоны некроза миокарда был в группе животных, у которых введение эксенатида было начато до индукции ишемии. Таким образом, наиболее выраженный положительный эффект на течение ОИМ терапия агППП-1 оказывает при начале введения до начала реперфузии. Это можно объяснить тем, что, несмотря на использование в эксперименте быстродействующего препарата, достижение необходимой концентрации в миокарде и развитие его эффектов успевает сформироваться только при введении препарата до индукции ишемии.

Эти экспериментальные данные совпадают с результатами клинической части, где у пациентов, которым на этапе перед началом реперфузии в терапию был добавлен эксенатид, отмечалось уменьшение вариабельности гликемии, числа гипогликемий и лучшая динамика маркеров повреждения миокарда. При клинической оценке эти пациенты имели меньшую частоту неблагоприятных событий.

Добавление к стандартной терапии инсулином эксенатида у пациентов с СД2, переносящих ОИМ, не оказало существенного влияния на динамику изменения маркеров повреждения миокарда в первые 3 суток ИМ, но обеспечило уменьшение вариабельности гликемии и улучшило динамику лабораторных (BNP) показателей, отражающих выраженность сердечной недостаточности. При этом различия между группами на 3 сутки лечения были статистически малозначимы, но достигли статистической значимости к 14 суткам ОИМ, что подтверждает наше предположение о том, что для развития кардиопротективных эффектов эксенатида требуется определенный временной интервал. В группе, получавшей эксенатид, также отмечалось существенное улучшение раннего прогноза пациентов, выражавшееся в уменьшении процента пациентов с развившимися новыми аритмиями, нестабильной стенокардией в первые две недели после перенесенного ИМ. Оценить влияние данной терапии на смертность не представилось возможным в силу малого объема выборки и отсутствия умерших пациентов.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить наличие позитивных эффектов от включения в терапию агППП-1, которые опосредуются как минимум через снижение вариабельности гликемии и риска развития гипогликемий в периинфарктный период. Ограничением данного исследования является малый объем выборки. В силу низкой частоты использования эксенатида в рутинной клинической практике в Российской Федерации, включить в исследование пациентов, получавших эксенатид на момент развития инфаркта, не представилось возможным, поэтому клиническая часть исследования была ограничена оценкой пациентов, которым данная терапия была начата в периинфарктном периоде. Однако данная публикация представляет собой промежуточный анализ, и набор больных продолжается, что позволит в дальнейшем представить результаты у большего количества больных. Для окончательных выводов о эффективности использования агППП-1 в данной популяции необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 17-75-300-52 от 04.08.2017.

Список литературы / References

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-Aged Men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–2716.
2. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients with Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014–1019.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222.
4. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C et al. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(6):412–424.
5. Singh K, Hibbert B, Singh B et al. Meta-analysis of Admission Hyperglycaemia in Acute Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Angioplasty: A Cause or a Marker of Mortality? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(4):220–228.
6. Birkhead J, Weston C, Timmis A et al. The Effects of Intravenous Insulin Infusions on Early Mortality for

- Patients with Acute Coronary Syndromes Who Present with Hyperglycaemia: A Matched Propensity Analysis Using Data from the MINAP Database 2008–2012. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):344–352.
7. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–1367.
 8. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive Versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297.
 9. Goyal A, Mehta SR, Díaz R et al. Differential Clinical Outcomes Associated with Hypoglycemia and Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;120(24):2429–2437.
 10. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A et al. Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized with Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2009;301(15):1556–1564.
 11. Siegelar SE, Kerr L, Jacober SJ et al. A Decrease in Glucose Variability Does Not Reduce Cardiovascular Event Rates in Type 2 Diabetic Patients after Acute Myocardial Infarction: A Reanalysis of the HEART2D Study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):855–857.
 12. Zhang X, Xu X, Jiao X et al. The Effects of Glucose Fluctuation on the Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:576916.
 13. Su G, Mi SH, Tao H et al. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events after Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1026–1032.
 14. Krinsley JS. Glycemic Variability: A Strong Independent Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3008–3013.
 15. Donati A, Damiani E, Domizi R et al. Glycaemic Variability, Infections and Mortality in a Medical-Surgical Intensive Care Unit. *Crit Care Resusc*. 2014;16(1):13–23.
 16. Babenko AY, Krasilnikova EI, Likhonosov NP et al. Different Antihyperglycaemic Drug Effects on Glycaemic Variability in Type 2 Diabetic Patients. *Saharnyj diabet=Diabetes*. 2014;4:72–80. In Russian [Бабенко А. Ю., Красильникова Е. И., Лихоносов Н. П. и др. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;4:72–80].
 17. Bond A. Exenatide (Byetta) as A Novel Treatment Option for Type 2 Diabetes Mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19(3):281–284.
 18. Plutzky J. The Incretin Axis in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011;124(21):2285–2289.
 19. Ryan D, Acosta A. GLP-1 Receptor Agonists: Nonglycemic Clinical Effects in Weight Loss and Beyond. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1119–1129.
 20. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide Versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):559–569.
 21. Irace C, Fiorentino R, Carallo C et al. Exenatide Improves Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(12):1261–1263.
 22. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD et al. Myocardial Ischaemia-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.
 23. Sonne DP, Engström T, Treiman M et al. 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.
 24. Lønborg J, Vejlsøstrup N, Kelbæk H et al. Exenatide Reduces Reperfusion Injury in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491–1499.
 25. Monji A, Mitsui T, Bando YK et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Activation Reverses Cardiac Remodeling Via Normalizing Cardiac Steatosis and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(3):H295–304.
 26. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. 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.
 27. Peterson RG, Jackson CV, Zimmerman K et al. Characterization of the ZSD Rat: A Translational Model for the study of metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:487816.
 28. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dmitriev YV et al. A Novel Model of Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy in Rats. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2016;3(4):44–55. In Russian [Байрашева В. К., Бабенко А. Ю., Дмитриев Ю. В. и др. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс. *Трансляционная медицина*. 2016;3(4):44–55.]
 29. Wang Z, Yang Y, Xiang X et al. Estimation of the Normal Range of Blood Glucose in Rats. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2010;39(2):133–137,142.
 30. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, 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.
 31. Zykov VA, Tuchina TP, Lebedev DA 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.
 32. Kravchuk EN, Grineva EN, Smolina NA et al. The Effect of Metformin on Myocardial Tolerance to Ischemia-Reperfusion in Diabetes Mellitus Type 2 in Experimental and Clinical Settings. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya=Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(4):81–87. In Russian [Кравчук Е. Н., Гринева Е. Н., Смолина Н. А. и др. Влияние метформина на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии при сахарном диабете 2 типа в эксперименте и клинической практике. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013;12(4):81–87].

Информация об авторах:

Зыков Владислав Анатольевич, врач-кардиолог, соискатель ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тучина Таисия Павловна, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Денис Андреевич, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Крылова Ирина Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБНУ «ИЭМ»;

Байрамов Алекбер Азизович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии, заместитель директора Института эндокринологии по научной работе, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д.м.н., директор Института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кулешова Эльвира Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, главный научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, главный научный сотрудник НИЛ нейроэндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Zykov Vladislav A., Cardiologist, Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Tuchina Taisiia P., Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Lebedev Denis A., Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Krylova Irina B., PhD, Senior Researcher, Federal State Budgetary Research Institution «Institute of Experimental Medicine»;

Bayramov Alekber A., Dr. Sc., Assistant Director of the Institute of Endocrinology for the Scientific Work, Leading Scientific Researcher of the Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Babenko Alina Yu., Dr. Sc., Chief Researcher of the Institute of Endocrinology Almazov National Medical Research Centre;

Galagudza Mikhail M., Dr. Sc., Director of the Institute of Experimental Medicine, Chief Researcher of the Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Head of the Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre;

Kuleshova Elvira V., Dr. Sc., Professor of the Department of Internal Medicine, Chief Researcher of the Research Institute of Coronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Grineva Elena N., Dr. Sc., Professor, Director of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.