

На правах рукописи

Краснова Марина Викторовна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭМПАГЛИФЛОЗИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ МИОКАРДА В
УСЛОВИЯХ НОРМОГЛИКЕМИИ**

3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Санкт-Петербург — 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кандидат биологических наук, доцент **Ивкин Дмитрий Юрьевич**.

Официальные оппоненты:

Рудакова Ирина Павловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра физиологии, заведующий кафедрой.

Ионин Валерий Александрович – кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, доцент.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ ч. на заседании диссертационного совета 24.1.158.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины» (197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12) по адресу 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д. 71).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 и на сайте <https://iemsrb.ru/external/красновой-марины-викторовны/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Мухин Валерий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Основными причинами формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов в Российской Федерации являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, а также сочетание этих и иных заболеваний (Поляков, Д.С. [и др.], 2021; Ситникова, М.Ю. [и др.], 2018; Драпкина, О.М. Самородская И.В., 2021; Фомин, И.В. [и др.], 2010; Rana, J.S., [et al.] 2021). Лидирующее место в смертности при сердечно–сосудистых заболеваниях (ССЗ) занимает инфаркт миокарда (ИМ) (Терещенко, С.Н. [и др.], 2020) и его осложнение в виде постинфарктной хронической сердечной недостаточности (ПИ ХСН) (Клинические рекомендации, 2020).

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Российской Федерации (ЭПОХА–ХСН, ЭПОХА–Госпиталь–ХСН и ЭПОХА–Декомпенсация–ХСН), было показано, что уровень распространенности пациентов с ХСН на 2017 г. составляет 8,2 %, при этом средняя годовая смертность с I–IV функциональным классом ХСН составляет 6 %, а у пациентов с клинически выраженной ХСН – 12 % (Поляков, Д.С. [и др.], 2021; Поляков, Д.С. [и др.], 2019; Фомин, И.В. [и др.], 2016).

Результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) EMPA–REG OUTCOME, в котором участвовало более 7 тысяч пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и высоким риском развития сердечно–сосудистых событий продемонстрировали, что прием ингибитора натрий–глюкозного котранспортера 2–го типа (iSGLT2) эмпаглифлозина снижал риск основных неблагоприятных ССС на 14 %, сердечно–сосудистой смертности – на 38 % и общей смертности – на 32 %, частоту госпитализаций по поводу ХСН – на 35 % (Zinman, B. [et al.], 2015).

Множество РКИ, подтверждающих нефро- и кардиопротективное действия iSGLT2, были проведены на пациентах с СД2 или на доклинических моделях данной патологии, где эти эффекты могут являться результатом их метаболического (гипогликемического) действия. Проведены и проводятся РКИ не только по эмпаглифлозину, но и по прочим препаратам данного класса: канаглифлозину (CANVAS), дапаглифлозину (DARE–19, DAPA–HF, DAPA–CKD), сотаглифлозину (SOLOIST–HF, SCORED), эртуглифлозину (VERTIS CV) и другим (NCT01032629, 2023; Kosiborod, M.N. 20212021; Wiviott, S.D. [et al.], 2019; Verma, S. [et al.], 2023; Pandey, A. [et al.], 2023; Chen, J.Y. [et al.], 2023). Тем не менее, вклад препаратов данного класса в коррекцию развития ХСН при применении в профилактических схемах до конца не установлен. Имеющиеся в данный момент РКИ в большинстве своем демонстрируют роль монотерапии iSGLT2 при СД2 в торможении прогрессирования заболевания (Kosiborod, M. [et al.], 2017; Ferrannini, E. [et al.], 2010; Rosenstock, J. [et al.],

2012). Следовательно, установление эффективности глифлозинов в развитии ПИ ХСН в условиях нормогликемии является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования.

Установлено, что кардиопротекторная роль iSGLT2 не зависит от снижения уровня глюкозы. Поэтому многие исследования были сосредоточены на механизме их кардиопротекторных эффектов. Так, в работе Lim V.G. и соавт. впервые было предположено, что наблюдаемое клинически улучшение сердечно–сосудистой выживаемости на фоне приема iSGLT2 может осуществляться посредством прямого цитопротекторного эффекта, в том числе за счет защиты от повреждения миокарда ишемией-реперфузией (Lim, V.G. [et al.], 2019).

В работе Madonna R. и соавт. было выявлено, что эмпаглифлозин может ослаблять фиброз, о чем свидетельствует уменьшение содержания коллагена в кардиомиоцитах на фоне лечения (Madonna, R. [et al.], 2020).

В РКИ DECLARE-TIMI 58 показано, что происходит снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий (ФП) и эпизодов трепетания предсердий у лиц с СД2, принимавших дапаглифлозин – одного из факторов внезапной сердечной смерти (ВСС) при ХСН (Zelniker, T.A. [et al.], 2020). Несмотря на то, что Zhou Z. и соавт. представили противоречивые результаты исследования CREDENCE, недавние метаанализы РКИ указывают на значительное снижение частоты предсердных аритмий по сравнению с плацебо (Zhou, Z. [et al.], 2021; Fernandes, G. [et al.], 2021; Li, D. [et al.], 2021; Li, H.L. [et al.], 2021).

Также было показано, что у животных с нокаутом SGLT2 применение эмпаглифлозина способствует улучшению диастолической и систолической функции миокарда при формировании сердечной недостаточности путем ингибирования пути NHE1-NO (Chen, S. [et al.], 2024).

Целью настоящего исследования является экспериментальная оценка эффективности эмпаглифлозина при инфаркте миокарда, постинфарктной хронической сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца у животных с нормогликемией.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние эмпаглифлозина на эхокардиографические и гистологические изменения в сердце, а также маркеры гипоксического повреждения миокарда в динамике до 30 дней после моделирования инфаркта миокарда у нормогликемических животных;
2. Оценить эффективность стартовой терапии экспериментальной хронической сердечной недостаточности эмпаглифлозином в сравнении с традиционно используемыми средствами базисной терапии в условиях нормогликемии;

3. Провести сравнительную оценку переносимости физической нагрузки у животных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью под воздействием эмпаглифлозина и средств традиционной базисной терапии;
4. Провести оценку антиаритмического потенциала эмпаглифлозина на скрининговых моделях аритмий и выявить возможный механизм его реализации.

Научная новизна исследования. Продемонстрирована фармакотерапевтическая эффективность применения эмпаглифлозина на модели ПИ ХСН у нормогликемических животных в сравнении с препаратами традиционной базисной терапии. Получены данные о том, что терапия эмпаглифлозином на протяжении 3 месяцев способствует повышению выживаемости животных, улучшению структурно-геометрических показателей левого желудочка, увеличивая конечно-диастолический, ударный и минутный объемы и фракцию выброса, что сопоставимо с результатами животных, получавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента фозиноприл, и превосходит эхокардиографические показатели животных (по показателям величина систолической экскурсии плоскости кольца митрального клапана, размер правого и левого предсердия по длинной оси, толщина межжелудочковой перегородки) групп бета-1-адреноблокатора бисопролола и антагониста альдостерона спиронолактона.

Показано, что на фоне 3-месячной терапии эмпаглифлозином наблюдался выраженный рост толерантности к физической нагрузке по сравнению с животными других групп с ПИ ХСН.

Выявлено, что применение эмпаглифлозина, начиная с первого дня после моделирования ИМ, способствует уменьшению размера его зоны, устойчивому росту фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ) левого желудочка (ЛЖ), а также уровня сукцинатдегидрогеназного комплекса, субъединица А (SDHA), и уровня фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α).

На основных скрининговых моделях аритмогенеза у животных продемонстрирован антиаритмический потенциал эмпаглифлозина, наибольшее свое влияние он показал при хлоридкальциевой модели, не проявил значимого влияния в строфантиновой и адреналиновой моделях. Применение эмпаглифлозина приводит к уменьшению встречаемости экстрасистол, увеличению выживаемости животных, более быстрому восстановлению синусового ритма. Увеличение дозы эмпаглифлозина не приводит к росту эффективности.

Продемонстрировано положительное влияние эмпаглифлозина на трансмембранные токи Ca²⁺ и переходные процессы Ca²⁺ на изолированных желудочковых кардиомиоцитах мышей. Наблюдаемая усиленная и ускоренная внутриклеточная динамика Ca²⁺ может отражать способность препарата оптимизировать силу и время сократительного цикла

сердца, что может быть одним из важных элементов в проявлении антиаритмических свойств.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе экспериментально обоснованы возможность и целесообразность коррекции функций миокарда при ХСН в условиях нормогликемии с использованием эмпглифлозина. Наличие антиаритмического эффекта и понимание механизма его реализации определяет возможность использования глифлозинов как средств, предотвращающих ВСС у кардиологических пациентов как с СД2, так и без него. Увеличение толерантности к физической нагрузке на фоне применения эмпглифлозина совместно с благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами делает возможным рассмотрение применения препарата в качестве средства реабилитации пациентов после перенесенного ИМ. Результаты исследования позволяют рекомендовать эмпглифлозин и его аналоги для дальнейшего изучения в качестве средств фармакологической коррекции кардиологических патологий у различных категорий больных.

Связь с планом научно-исследовательских работ университета и отраслевыми программами. Работа выполнена в рамках научных платформ медицинской науки «Кардиология и ангиология» и «Фармакология» (приказ Минздрава России от 30 апреля 2013 г. №281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки» поиск и разработка новых фармакологических средств с кардиотропной активностью входит в число одного из приоритетных задач современной российской медицинской науки). Кроме того, разработка и исследование средств фармакологической коррекции является одним из приоритетных направлений фундаментальных и поисковых научных исследований (3.2.4. Фармакология и фармация (фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности)) согласно Распоряжению Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. №3684-р Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы).

Методология и методы исследования. Исследование проводилось в период с 2017 по 2023 гг. с использованием современных методов экспериментальной медицины и фармакологии, включая экспериментальное моделирование острого и ХСН, моделирование различных видов аритмий; электрокардиографическое (ЭКГ), эхокардиографическое (ЭхоКГ), гистоморфологическое и молекулярно-биологическое исследование; оценку физической работоспособности лабораторных животных (физическая выносливость на тредмиле). Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 81 от 8 03.11.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эмпаглифлозин при инфаркте миокарда обладает выраженными кардиотропными эффектами, что подтверждается совокупностью экспериментальных эхокардиографических, гистологических и молекулярно-биологических данных.
2. Эмпаглифлозин при хронической сердечной недостаточности улучшает функциональные показатели левого желудочка, повышает толерантность к физической нагрузке и снижает смертность, сопоставимо с фозиноприлом, и превосходя бисопролол и спиронолактон.
3. Эмпаглифлозин на хлоридкальциевой модели аритмии снижает летальность экспериментальных животных, но является малоэффективным при строфантиновой и адреналиновой аритмиях. Эскалация дозы эмпаглифлозина до 10 мг/кг не приводит к увеличению эффективности. Показано положительное влияние препарата на трансмембранные токи кальция и переходные процессы кальция на изолированных желудочковых кардиомиоцитах мышей.

Личный вклад автора. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования. Автору принадлежит ведущая роль в проведении исследований. При написании диссертационной работы автором выполнены анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена рукопись.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс по учебным дисциплинам «Фармакология» и «Клиническая фармакология» в рамках программы высшего образования – программы специалитета по специальности 33.05.01 «Фармация» очной формы обучения, а также в научно–исследовательской деятельности кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов и методологических подходов, соответствующих поставленным задачам. Сформулированные в диссертационной работе выводы были подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки первичных данных. Основные результаты работы были доложены на Международных и Всероссийских научных конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация–потенциал будущего» (Санкт–Петербург, Россия, 2018, 2019 и 2020), III и IV Всероссийских научно–практических конференциях с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт–

Петербург, Россия, 2018, 2019), XIV и XV научно–практической конференции «Биомедицина и биомоделирование», (Санкт–Петербург, Россия, 2019 и 2020), на международной научно–практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, Узбекистан, 2020) на конгрессе «Сердечная недостаточность» Европейского кардиологического общества (ESC Heart Failure 2018–Vienna, Austria; 2019–Athens, Greece), на международном молодежном форуме «Неделя науки–2023» (Ставрополь, Россия, 2023).

Объем и структура диссертации. Полный объем диссертации составляет 169 страница, в том числе 37 рисунков и 12 таблиц. Диссертация включает введение, обзор литературы (глава 1, с. 14–47), материалы и методы исследований (глава 2, с. 48–70), результаты собственных исследований и их обсуждение (глава 3, с. 71–122), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список использованных источников. Литературный указатель включает 316 источника, из них 295 — на иностранном (английском) языке.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 15 работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки России и 1 статья в журнале, входящем в перечень SCOPUS.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение научной работы.

В первой главе (обзоре литературы) изложена актуальная информация об эпидемиологии и этиопатогенезе ХСН, современных подходах к фармакотерапии, а также механизмах действия и спектре фармакологической активности эмпаглифлозина. По результатам анализа литературных данных сделан вывод об актуальности применения эмпаглифлозина в качестве кардиотропного средства.

Во второй главе представлены материалы и методы исследований. Для оценки влияния эмпаглифлозина на острый период развития экспериментальной ХСН у нормогликемических крыс моделировали ИМ путем перманентной перевязки левой коронарной артерии. Сразу же после операции, основываясь на значениях ЭхоКГ и данных второго стандартного отведения ЭКГ, животные были рандомизированы на две группы: контрольная группа с ИМ без лечения (N=30), получавшая плацебо (группа №1) и группа, получавшая эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг ежедневно с первого дня эксперимента (N=30) (группа №2). На 10-й, 20-й и 30-й день после операции животным производили ЭКГ и ЭхоКГ исследование, осуществляли взятие и анализ гистологического материала и молекулярно-

биологический анализ на показатели SDHA и HIF-1 α . Выражаем глубокую благодарность д.м.н. Кареву В.Е. за помощь в проведении гистологического исследования.

Сравнительная оценка эффективности эмпаглифлозина и препаратов традиционной терапии изучалась на модели экспериментальной ХСН у крыс в условиях нормогликемии. Исследование было проведено на 50 крысах-самцах с ПИ ХСН и 10 животных ложнооперированной группы (группа №6). Через месяц после операции, под контролем ЭхоКГ оперированные животные были поделены на 5 равных групп по 10 животных: группа №1 включала животных с ХСН без лечения, получавших перорально воду очищенную, группа №2 – животных, получавших эмпаглифлозин (1 мг/кг), группа №3 – фозиноприл (10 мг/кг), группа №4 – бисопролол (10 мг/кг), группа №5 – спиронолактон (20 мг/кг). Через 3 месяца терапии проводили анализ показателей ЭхоКГ, суточного диуреза, переносимость физической нагрузки на тредмиле. Выражаем глубокую благодарность д.м.н., проф. Куликову А.Н. и к.м.н. Карпову А.А. за помощь в проведении исследования.

Антиаритмический потенциал эмпаглифлозина оценивали на моделях аритмий у животных, вызываемых путем введения аритмогена в каудальную вену (*v. cava caudalis*). Хлоридкальциевая модель желудочковой аритмии моделировалась путем болюсной инъекцией 10 % раствора CaCl₂ (доза 300 мг/кг) мышам линии C57BL/6 (N=30). Вторая модель желудочковой аритмии создавалась путем введения убаина (строфантина G) мышам линии C57BL/6 (N=30). В третьей модели нарушение ритма моделировали путем введения адреналина в дозе 50 мкг/кг крысам *Wistar* (N=30). В каждой серии экспериментов животные были разделены на 3 равные группы: 10 в контрольной группе, которые получили 0,9 % физиологический раствор, 10 в первой исследуемой группе получали эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг на протяжении 4^х периодов полувыведения препарата до моделирования аритмии, 10 во второй исследуемой группе получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/кг в том же режиме. ЭКГ в стандартных отведениях (I, II, III) регистрировали до инъекции аритмогена и далее мониторировали в течение 20 мин.

Для оценки потенциал-зависимого тока Ca²⁺ методом patch clamp в конфигурации *whole cell* и переходных процессов Ca²⁺ проводилось выделение изолированных желудочковых кардиомиоцитов (КМЦ) у 12 аутбредных мышей-самцов (Группы №1 и №2, нормогликемия) и у 12 мышей-самцов линии C57BL/KsJ-db/db (Группы №3 и №4, гипергликемия). КМЦ групп №2 и №4 после выделения инкубировали 2 часа с 5 мкмоль/л раствора эмпаглифлозина. Выражаем глубокую благодарность к.б.н. Карпушеву А.В. за помощь в проведении исследования.

Анализ данных проводился с использованием пакета Statistica v10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA), причем значения $p \leq 0,05$ рассматривались как указывающие на статистическую значимость, числовые данные представлены в виде от 25^{го} до 75^{го} перцентиля с указанием

медианы; планки погрешностей отражают 2,5 и 97,5 процентиля. Для проверки нормальности распределения использовали одно-, двух- и многофакторный дисперсионный анализ. Статистический метод анализа двух выборок применяли для попарного сравнения групп. Достоверность различий также выявляли с помощью теста Стьюдента или непараметрических критериев Манна–Уитни–Уилкоксона. Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Мейера (Kaplan, E.L., Meier P., 1958). Наличие и степень выраженности морфологических проявлений закономерного развития индуцированных острых расстройств кровообращения в миокарде оценивалась при гистологическом исследовании полуколичественно с использованием градации от «0» до «3», данные представлены на диаграмме с указанием медианы, min и max значениями. Значимость различий между распределениями частот развития аритмических событий и летальности оценивали с критерия углового преобразования Фишера.

В третьей главе представлены результаты проведенных исследований и их обсуждение.

ФВ(Т) в группе контрольного инфаркта (группа №1) на 10 день составляла $18,71 \pm 7,60$ % с возрастанием к 20 дню до $37,12 \pm 6,34$ %, и снижением на 30 день до $24,90 \pm 5,49$ %, что соответствует формированию ПИ ХСН. В случае применения эмпаглифлозина (группа №2) значимые приросты эффективности работы миокарда наблюдались на 10, 20 и 30 дни, а в точке «20 дней» достигали своего абсолютного максимума ($47,58 \pm 1,87$ %) (рис. 1А). Значимые различия имеются в точке 30 дней ($p=0,0476$). Картина изменений значения показателя ФУ на 10, 20 и 30 дни полностью сопоставима с таковой по ФВ, демонстрируя приросты эффективности у животных группы №2 (рис. 1Б).

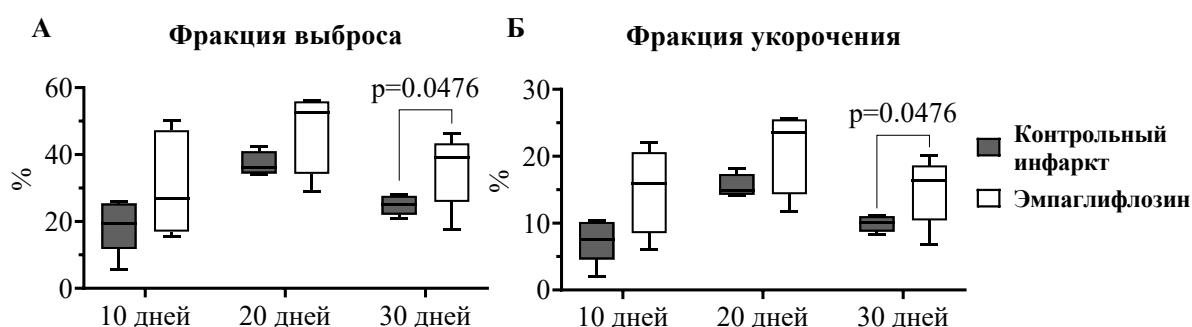


Рисунок 1. Динамика изменений основных эхокардиографических показателей в сравнении между группой №1 (патология без лечения) и группой №2 (патология с лечением эмпаглифлозином): А - изменение значения фракции выброса, %; Б – изменение значения фракции укорочения, %.

На 10 сутки после моделирования ИМ НIF-1 α как в группе контрольного инфаркта, так и в группе лечения эмпаглифлозином находился на одном уровне без значимых отличий

($11,53 \pm 5,08$ против $11,18 \pm 5,39$). На 20 сутки в контрольном инфаркте наблюдалось снижение уровня HIF-1 α на 22,75% ($8,91 \pm 5,16$), которое вернулось в исходное значение к 30 дню исследования ($11,56 \pm 12,58$) (рис. 3А). В опытной группе на 20 сутки наблюдалось достоверное увеличение уровня HIF-1 α на 38,36 % от значения показателя группы на 10 день ($15,46 \pm 6,13$, $p < 0,05$). К 30 суткам показатель уменьшился $13,32 \pm 12,12$), однако все равно превосходил на 19,17% уровень значения показателя 10 дней.

Уровень SDHA на 10 сутки исследования в опытной группе достоверно превосходил в 2,30 раза показатель контрольной группы ($80,08 \pm 4,54$ против $8,74 \pm 5,87$, $p < 0,05$.) и имел более высокие значения на 20 ($14,49 \pm 6,07$ против $10,74 \pm 7,84$) и 30 ($13,48 \pm 8,51$ против $5,58 \pm 2,54$, $p < 0,05$.) дни (в 1,35 и 2,42 раза, соответственно) (рис. 3Б).

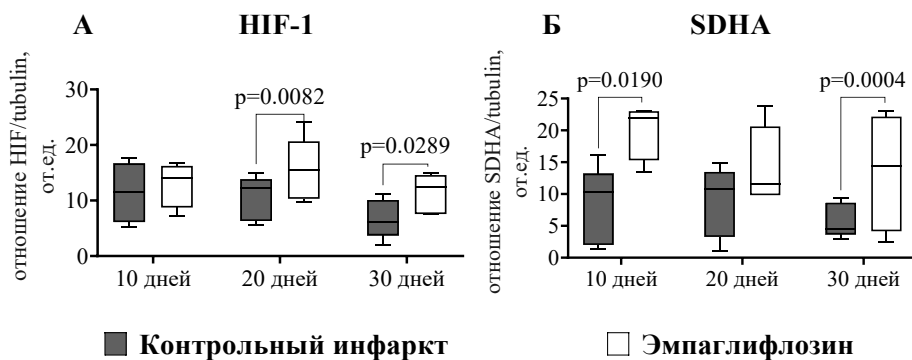


Рисунок 3. Изменение значений показателей молекулярно-биологического исследования (вестерн-блотт анализа): 4А – динамика изменения HIF-1 (фактор, индуцируемый гипоксией); 4Б – динамика изменения показателя SDHA (сукцинатдегидрогеназы).

Распределение балльных оценок выраженности гистоморфологических признаков в экспериментальных группах приведено на рисунке 2. На основании характера и с учетом степени выраженности выявленных патологических изменений, экспериментальный острый ИМ в группе животных, получавших эмпаглифлозин, по отношению к группе патологии без лечения, протекал со сниженной элиминацией некротического детрита, более частой умеренной и высокой степенью выраженности экссудативного воспаления в зоне повреждения и неравномерностью формирования грануляционной ткани, а также более ранним образованием (уже к 20 дню) зрелой соединительной ткани.

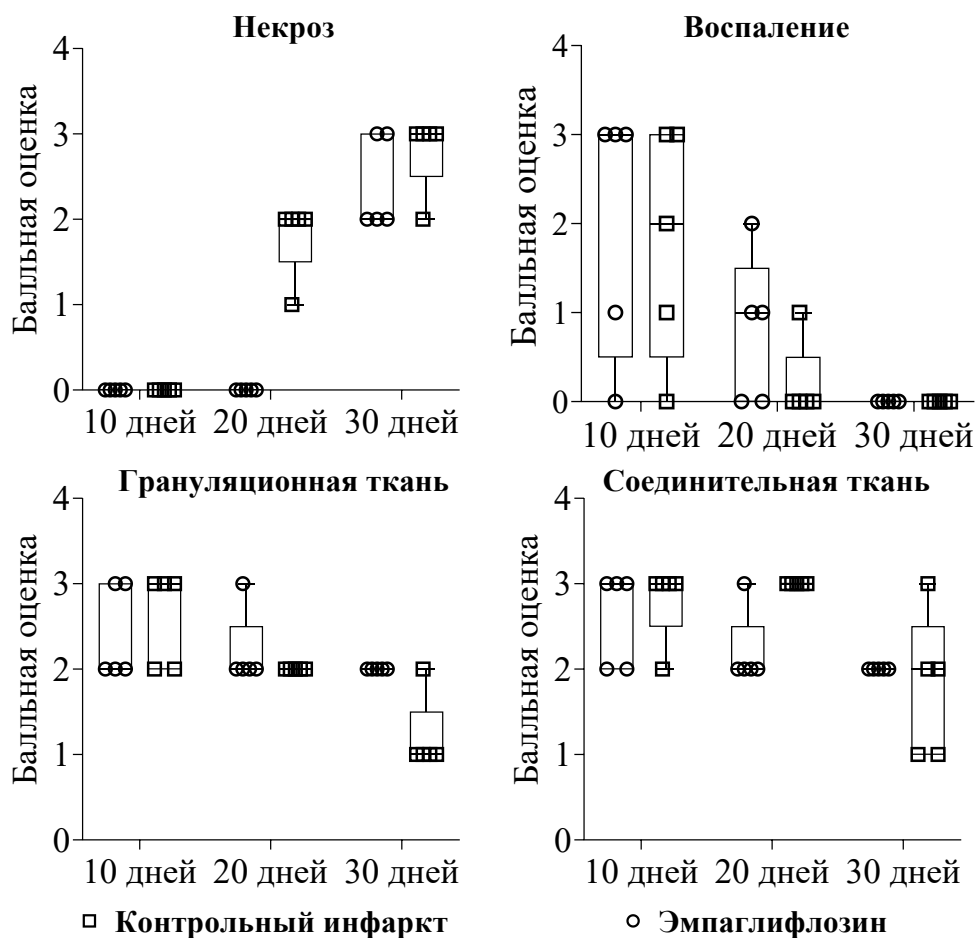


Рисунок 2. Распределение балльных оценок выраженности гистоморфологических признаков. Примечание: ИМ – инфаркт миокарда

При анализе эффективности стартовой терапии экспериментальной ПИ ХСН эмпаглифлозином в сравнении с традиционно используемыми средствами базисной терапии в условиях нормогликемии было выявлено, что через 3 месяца лечения отмечена гибель одного животного из группы №1 (без лечения), 3-х животных из группы №3 (фозиноприл), 1-го животного из группы №4 (бисопролол) и 3-х животных из группы №5 (спиронолактон). В группах №2 (эмпаглифлозин) и №6 (ложнооперированные) выжили все животные (рис. 4).

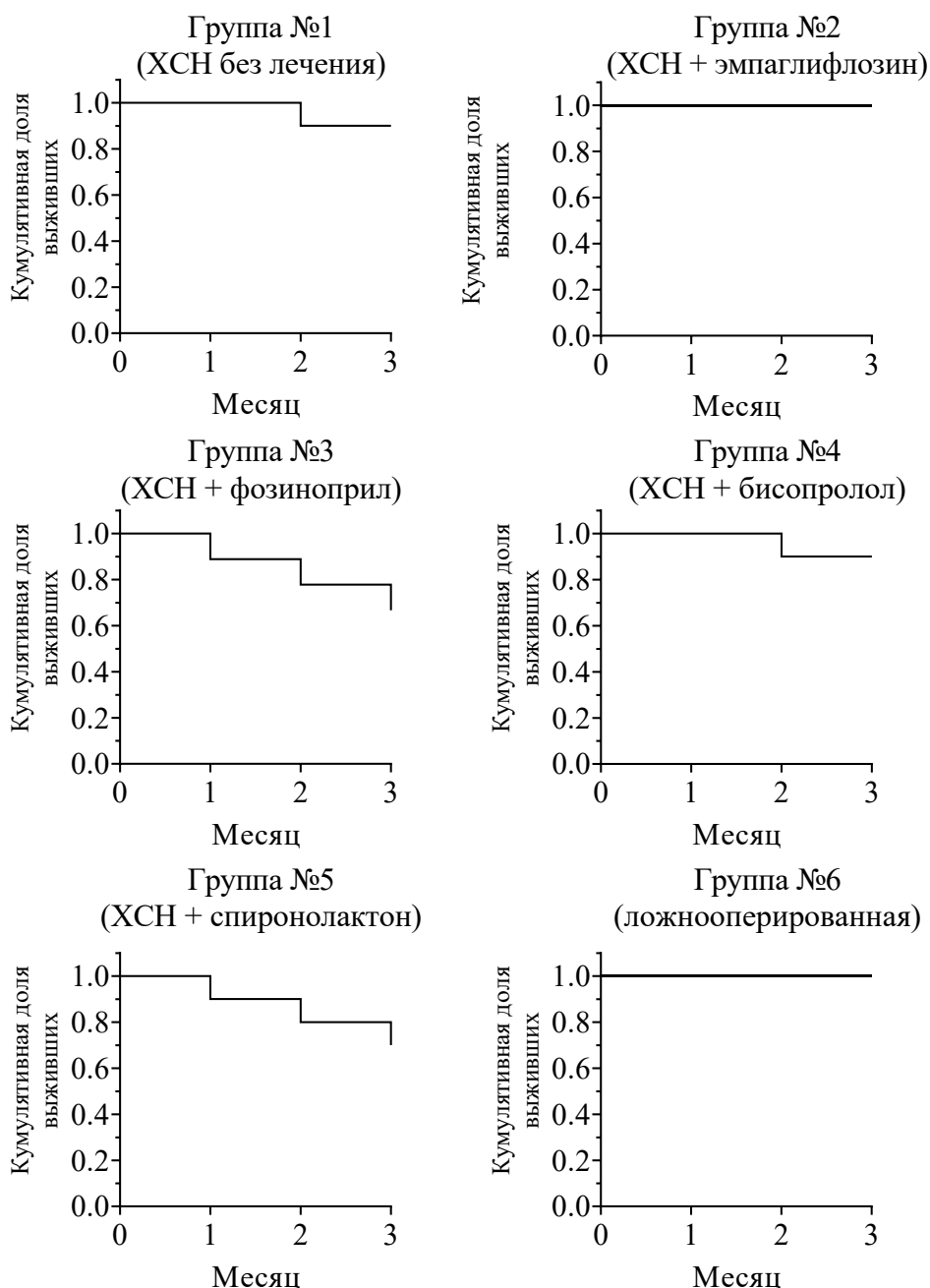


Рисунок 4. Кумулятивная доля выживших экспериментальных животных в зависимости от группы. Примечание: ХСН–хроническая сердечная недостаточность.

Выносливость при работе на тредмиле через 3 месяца терапии ощутимо снизилась у всех исследуемых групп животных (рис. 5), при этом наиболее выраженными эти изменения были в группах №1, №3, №4, и №5. В итоге время работы оказалось самым высоким у крыс, получавших эмпаглифлозин (289 ± 27 с), оно было значимо выше, чем у животных групп №1 (180 ± 53 с, $p \leq 0,05$), №3 (183 ± 61 с, $p \leq 0,05$), №4 (197 ± 95 с, $p \leq 0,05$), и №5 (147 ± 46 с, $p \leq 0,05$).

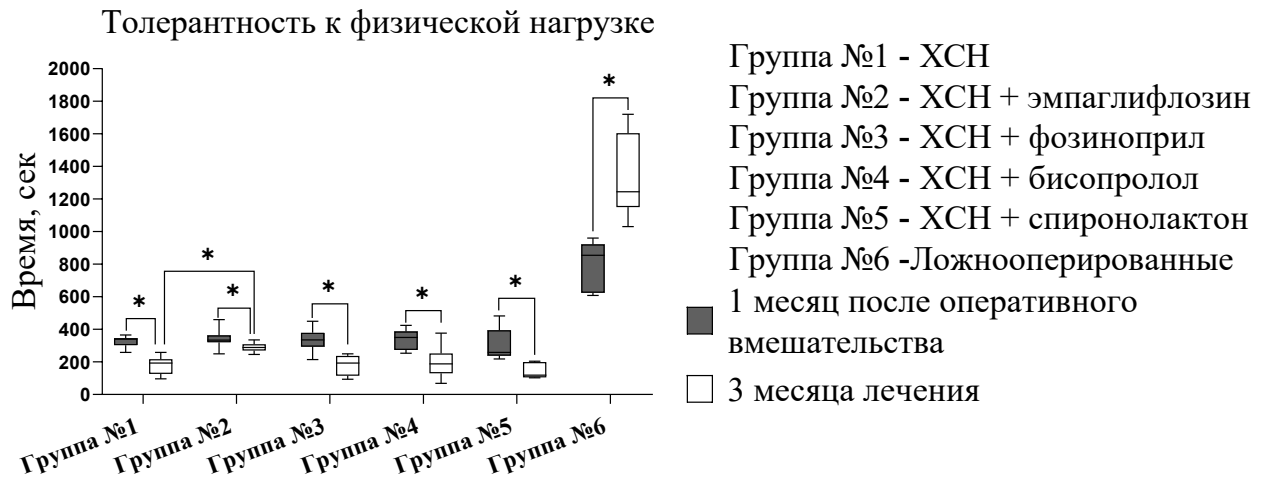


Рисунок 5. Максимальное время работы на тредмиле у исследуемых групп животных через 1 месяц после моделирования инфаркта миокарда и спустя три месяца монотерапии. * - достоверное различие показателя ($p < 0,05$)

У животных группы №1 достоверно повышались показатели КДРЛЖ (на 10,64 %), КСРЛЖ (на 17,70 %), КДОЛЖ (на 35,08 %) и КСОЛЖ (на 43,48 %) и достоверное снижение ФУ (на -22,07 %), ФВ(Т) (на -17,92 %) и ФВ(С) (на - 15,25 %), кроме того, достоверно увеличились размеры предсердий: левое предсердие по короткой оси (ЛПк) (на 25,72 %), предсердие по длинной оси (ЛПд) (на 20,39 %), правое предсердие по длинной оси (ППд) (на 12,75 %) относительно исходных (через 1 месяц после моделирования ИМ) значений показателей. Описанные изменения характерны для дальнейшего прогрессирования ХСН. У животных группы №2, получавших лечение эмпаглифлозином, увеличивались переднезадний размер левого предсердия (ЛППз) (на 17,75 %) и размер ЛПд (на 45 %), значимых изменений размеров ЛЖ и ФВ ЛЖ не произошло, более того, несколько вырос минутный объем (25,55 %). Увеличение ЛППз (на 24,59 %) и ППд (на 19,15 %) отмечалось и у животных группы №3, получавших фозиноприл, размеры ЛЖ и ФВ ЛЖ при этом также существенно не изменялись. Напротив, ухудшение функции ЛЖ было отмечено у животных группы №4, получавших бисопролол, оно характеризовалось снижением ФУ (на -40,91 %), ФВ (Т) (на -33,55 %) и MAPSE (на -21,85 %). У животных, получавших спиронолактон, значимых изменений ЭхоКГ не произошло, за исключением некоторого утолщения межжелудочковой перегородки (МЖПд) (на 17,91 %). Достоверной динамики размеров сердца и показателей его сократимости не выявлено и у животных ложнооперированной группы №6, хотя было зарегистрировано повышение ударного (на 28,51 %) и минутного объемов (на 17,68 %) ЛЖ.

Наибольшее число «позитивных» различий с группой сравнения (крысы с ХСН, не получавшие лечения) отмечено у животных, получавших фозиноприл, они имели меньшие размеры ЛЖ и ЛП. На 2-е место можно поставить группу, получавшую эмпаглифлозин, так

как у этих животных отмечались более выраженная MAPSE и меньший размер ППд. Крысы, получавшие спиронолактон, отличались от животных 1-й группы только меньшим размером ЛПк, а у животных, получавших бисопролол, и вовсе не обнаружили значимых различий.

У животных группы №2 (эмпаглифлозин) MAPSE оказалась выше в 1,14 раза, а размер правого предсердия по длинной оси ниже в 1,15 раз, чем у крыс группы №1, не получавших лечения, при этом MAPSE у животных группы №2 также была выше, чем таковая в группах №4 и №5 в 1,34 и 1,29 раз, соответственно, а размер левого предсердия по длинной оси выше, чем у животных группы №3, в 1,24 раза. В свою очередь, животные группы №3 имели меньшие размеры ЛЖ и левого предсердия, чем животные группы №1 в 1,22 и 1,24 раза и животные группы №5 в 1,20 раз, а также лучшие показатели сократимости (ФУ в 1,80 раз, ФВ(Т) в 1,60 раз), чем животные группы №4. По размерам и функции камер сердца животные группы №4 не отличались от группы №1 и группы №5, но имели худшие показатели сократимости ЛЖ в сравнении с группами №3 (ФУ в 1,80, ФВ(Т) в 1,60 раз) и группой №2 (MAPSE в 1,29 раз). Животные группы №5 отличались от группы №1 меньшим размером ЛП по короткой оси (в 1,13 раз), они имели более низкую MAPSE (в 1,29 раз), чем животные группы №2 и более значительные КДО ЛЖ (в 1,41 раз) и переднезадний размер левого предсердия (в 1,20 раз), чем животные группы №3.

Подводя итоги анализа полученных данных, необходимо отметить, что прием эмпаглифлозина у нормогликемических крыс с экспериментальной ХСН приводил к замедлению прогрессирования дисфункции ЛЖ (в сравнении с крысами, не получающими лечения), повышал переносимость физической нагрузке и объем выделяемой мочи. При сравнении с другими базисными средствами лечения ХСН эмпаглифлозин значимо превосходил их по влиянию на толерантность к физической нагрузке, по влиянию на ремоделирование сердца уступил фозиноприлу, а по диуретическому эффекту – спиронолактону.

В хлоридкальциевой модели аритмии все мыши контрольной группы умерли от фибрилляции желудочка (ФЖ) и асистолии (табл. 1). В первой опытной группе только у 5 из 10 животных были спровоцированы нарушения ритма: ФЖ развилась у 1 животного (что обусловило летальный исход), редкий идиовентрикулярный ритм у 2 мышей, ФП у 1 животного, редкий предсердный ритм у 1 животного. При этом 9 из 10 мышей выжили. Во второй группе исследования нарушения ритма удалось вызвать у 9 из 10 животных: ФЖ у 3 мышей, желудочковая тахикардия у 1 животного, ФП у 1 животного, остановка сердца у 3 животных, брадиаритмия с паузами до 0,5 с у 1 животного. Погибли в результате нарушений ритма 5 мышей из 10. Частота провокации аритмии у мышей группы №1 оказалась значимо ниже, чем в контроле ($p=0,033$), то же можно сказать и о летальности ($p=0,0001$). Частота

возникновения аритмии у животных 2-й группы значимо не отличалась от данных контроля ($p > 0,999$), однако летальность оказалась более низкой ($p = 0,033$).

Таким образом, превентивное введение эпаглифлозина в дозе 1 мг/кг мышам эффективно предотвращало индуцированные CaCl_2 желудочковые аритмии (ЖА) и смерть, введение в дозе 10 мг/кг снижало риск летального исхода.

Таблица 1. Исходы моделирования аритмических событий у животных разных групп

Модель аритмии	Группа		Исходы	
			Любая аритмия	Летальный исход
Хлоридкальциевая	Контроль (n=10)		10	10
	ЭМПА	1 мг/кг (n=10)	5*	1 [#]
		10 мг/кг (n=10)	9	5 ^{\$}
Строфантинная	Контроль (n=10)		6	0
	ЭМПА	1 мг/кг (n=10)	3	2
		10 мг/кг (n=10)	7	4
Адреналиновая	Контроль (n=10)		10	10
	ЭМПА	1 мг/кг (n=10)	10	10
		10 мг/кг (n=10)	10	8

Примечания: * – различия в частоте событий с группой контроля $\varphi_3 = 1,76$, $p < 0,05$;

[#] – различия в частоте событий с группой контроля $\varphi_3 = 2,79$, $p < 0,01$; ^{\$} – различия в частоте событий с группой контроля $\varphi_3 = 1,76$, $p < 0,05$; ЭМПА - эпаглифлозин

После введения строфантина разнообразные нарушения ритма развивались у 5 из 10 животных контрольной группы. В большинстве случаев это были дисфункция атриовентрикулярного (АВ) – соединения или синусового узла. Так, у 3 животных зарегистрирована АВ-блокада 3 степени (у одного из животных сочеталась с ФП), в 2 случаях отмечено угнетение синусового узла с развитием брадикардии до 70 уд/мин. Летальных исходов не зарегистрировано (табл. 1).

У крыс, получавших эпаглифлозин в дозе 1 мг/кг (группа №1), нарушения ритма были отмечены только у 3 животных из 10. Это были: АВ-блокада 3 степени (1 крыса), ФП (1 крыса) и полная синоатриальная (СА) блокада с медленным замещающим предсердным ритмом частотой 133 в мин (1 крыса). Погибли 2 животных (с АВ-блокадой 3 степени и полной СА-блокадой). Нарушения ритма удалось спровоцировать у 7 из 10 животных группы №2, получавших эпаглифлозин в дозе 10 мг/кг. У 2 крыс выявлена АВ-блокада 3 степени, у 2 животных – угнетение синусового узла с паузами до 0,5 с или с полной остановкой сердца, у 1 крысы – брадисистолическая ФП с ЧЖС 210 в мин, у 2 животных – ускоренные желудочковые ритмы. Погибли в результате аритмий 4 крысы из 10. Статистический анализ показал, что частота возникновения аритмий по отношению к контролю не отличалась значимо у животных обеих исследуемых групп ($p = 0,370$ для животных группы №1; $p = 0,476$ для животных группы №2). Летальность у крыс группы №1, получавших эпаглифлозин в дозе 1 мг/кг, не отличалась от таковой у животных контрольной группы ($p > 0,999$). Между тем, у крыс, получавших эпаглифлозин в дозе 10

мг/кг, отмечалась тенденция к более частым, нежели в контроле, летальным исходам, хотя различия и оказались незначимыми ($p=0,087$).

На модели адреналиновой аритмии все животные контрольной группы умерли от АВ-блокады 3 степени и желудочковых экстрасистолий (табл. 1). В первой опытной группе также у всех животных были спровоцированы нарушения ритма сердца в виде АВ-блокады 3 степени, приводящее к смерти всех животных. Во второй группе исследования нарушения ритма удалось вызвать у всех 10 животных: желудочковая тахикардия у 4 мышей, желудочковая экстрасистолия у 2 животных, АВ-блокада 3 степени у 4 животных. Погибли в результате нарушений ритма 8 мышей из 10. Частота провокации аритмии у мышей во всех трех группах оказалась равной 100%, при этом летальность в группе контроля и группе №1 равна 100%, а в группе №2 – 80%. Оба показателя значимо не отличалась от данных контроля. Таким образом, превентивное введение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/кг мышам более эффективно предотвращало индуцированные адреналином ФЖ и смерть, однако говорить о достоверной выраженности эффекта невозможно.

При оценке влияния эмпаглифлозина на трансмембранные токи Ca^{2+} методом patch-clamp было выявлено, что плотность тока I_{Ca} (амплитуда пикового тока, нормализованная к емкости клеток) в желудочковых кардиомиоцитах мышей линии db/db (группа №3) была снижена по сравнению с таковой в желудочковых КМЦ контрольных мышей (группа №1) (табл. 2). Двухчасовая инкубация с 5 мкмоль/л эмпаглифлозина значительно увеличивала плотность тока I_{Ca} как в желудочковых КМЦ аутбредных мышей с нормогликемией (группа №2), так и у животных с гипергликемией (группа №4). Однако следует отметить, что повышенная плотность тока в этих двух случаях имела разные абсолютные значения. Значения I_{Ca} в группе №4 близки к значениям группы №1, в то время как в группе №2 I_{Ca} еще выше. Этот результат указывает на то, что эмпаглифлозин способен усиливать канальную активность Ca^{2+} .

Проводилась оценка параметров внутриклеточных переходных процессов Ca^{2+} в желудочковых кардиомиоцитах мышей. Было обнаружено, что амплитуда волны Ca^{2+} и интенсивность её подъема в желудочковых кардиомиоцитах мышей с гипергликемией группы №3 не отличались от таковых в кардиомиоцитах животных группы №1 (табл. 2). Однако интенсивность распада волны Ca^{2+} в кардиомиоцитах мышей линии db/db (группы №3) была увеличена, а продолжительность волны была сокращена по сравнению с таковой в клетках мышей группы №1. Двухчасовая инкубация с 5 мкмоль/л эмпаглифлозина значительно ускорила временную динамику волны Ca^{2+} в желудочковых кардиомиоцитах аутбредных мышей (группа №2). Амплитуда волны Ca^{2+} и интенсивность её подъема и распада были увеличены, а продолжительность волны была сокращена. Однако в желудочковых кардиомиоцитах мышей линии db/db (группа №4) параметры волны Ca^{2+}

имели противоположную картину изменений. Амплитуда волны Ca^{2+} и интенсивность подъема и распада были значительно снижены, но продолжительность волны существенно не изменилась после инкубации с эмпаглифлозином.

Таблица 2. Трансмембранный ток Ca^{2+} и параметры его внутриклеточных переходных процессов

Параметр/Группа	Группа №1	Группа №2	Группа №3	Группа №4
I_{Ca} при 0 мВ, pA/pF	13,1 ± 1,5	18,0 ± 1,4	7,4 ± 0,5	13,1 ± 1,0
Амплитуда Ca^{2+} волны	0,096 ± 0,005	0,134 ± 0,007	0,078 ± 0,008	0,055 ± 0,004
Интенсивность подъема	1,232 ± 0,072	1,875 ± 0,095	1,519 ± 0,141	1,126 ± 0,085
Скорость распада	0,555 ± 0,033	0,847 ± 0,047	0,777 ± 0,065	0,527 ± 0,033
Длительность Ca^{2+} волны при 10% затухании	0,173 ± 0,003	0,148 ± 0,002	0,104 ± 0,003	0,106 ± 0,004
Длительность Ca^{2+} волны при 50% затухании	0,256 ± 0,005	0,218 ± 0,004	0,149 ± 0,005	0,154 ± 0,006
Длительность Ca^{2+} волны при 90% затухании	0,519 ± 0,013	0,473 ± 0,012	0,292 ± 0,024	0,361 ± 0,025

Примечание: I_{Ca} – пиковая плотность тока кальция, нормализованная к емкости клеток; Группа №1 – контрольные желудочковые кардиомиоциты (нормогликемия); Группа №2 – желудочковые кардиомиоциты, обработанные эмпаглифлозином (нормогликемия); Группа №3 – желудочковые кардиомиоциты (гипергликемия); Группа №4 – желудочковые кардиомиоциты, обработанные эмпаглифлозином (гипергликемия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе получены результаты, демонстрирующие эффективность применения эмпаглифлозина непосредственно после моделирования острого ИМ, при ХСН и некоторых жизнеугрожающих аритмиях. Результаты проведенной работы подтверждают способность iSGLT2 эмпаглифлозина положительно влиять на функциональные характеристики сердца животных с ХСН в условиях нормогликемии.

При применении эмпаглифлозина у животных сразу после моделирования ИМ наблюдалось восстановление систолической функции ЛЖ, достигая статистически достоверного отличия значений ФВ(Т) и ФУ ЛЖ к 30 дню исследования. Полученные данные сопоставимы с результатами эксперимента Liu Y. и соавт., в котором после двух недель лечения эмпаглифлозином животных с перенесенным ИМ происходило восстановление показателей ФВ(Т) и ФУ ЛЖ (Liu, Y. [et al.], 2021). При анализе гистологической картины изменения кардиомиоцитов выявлено, что в группе животных, получавших лечение эмпаглифлозином, наблюдалось снижение выраженности фиброза

миокарда. В экспериментальных работах эмпаглифлозин также способствовал уменьшению размера инфаркта и снижению фиброза миокарда после перенесенного ИМ (Daud, E. [et al.], 2021; Liu, Y. [et al.], 2021). Значение показателя HIF-1 α в группе, получавшей лечение эмпаглифлозином, было выше контрольной группой на протяжении всего исследования. Это может говорить о том, что эмпаглифлозин повышал устойчивость миокарда к воздействию гипоксии посредством увеличения количества HIF-1 α , с последующим восстановлением доставки кислорода к тканям, предотвращением гибели клеток миокарда, приводящей к развитию некротических очагов и фиброза (Wang, G.L. [et al.], 1995). Уровень SDHA в группе терапии эмпаглифлозином также был выше на протяжении всего эксперимента, с наибольшим его возрастанием на 10 сутки после моделирования ИМ. Учитывая множественные данные, указывающие на корреляцию между уровнем SDHA и сердечной дисфункцией активация SDHA на фоне терапии эмпаглифлозином при гипоксии является экстренной компенсаторной реакцией, направленной на ингибирование процессов оксидативного стресса, восстановление работы дыхательной цепи переноса электронов и биоэнергетики в кардиомиоцитах после ИМ (Ding, F. [et al.], 2022; Grune, J. [et al.], 2022; Zhang, Y. [et al.], 2019).

Применение эмпаглифлозина у нормогликемических крыс с экспериментальной ХСН на протяжении 3-х месяцев приводило к замедлению прогрессирования дисфункции ЛЖ (в сравнении с крысами, не получающими лечения). Улучшение сердечной функции у животных с ХСН подтверждается как экспериментальными работами, так и результатами РКИ (Oh, C.M. [et al.], 2019; Wang, Z. [et al.], 2024; Zinman, B. [et al.], 2015; Kato, E.T. [et al.], 2019; Docherty, K.F. [et al.], 2020). При сравнении с другими базисными средствами лечения ХСН эмпаглифлозин по влиянию на ремоделирование сердца уступил фозиноприлу, но при этом значительно превосходил остальные препараты сравнения.

Оценка толерантности к физической нагрузке, как одного из маркеров для прогнозирования тяжести протекания ХСН, показала, что выносливость у животных с ПИ ХСН, получавших на протяжении трех месяцев лечение эмпаглифлозином, превосходила показатели животных, получавших фозиноприл, бисопролол), спиронолактон, а также животных с ХСН без лечения, что согласуется с данными систематического анализа Peng Y. и соавт., согласно которому iSGLT2 значительно увеличивает пиковое потребления кислорода у пациентов с ХСН (Peng, Y. [et al.], 2023).

Эмпаглифлозин продемонстрировал свой антиаритмический потенциал при введении животным хлорида кальция, увеличивая выживаемость животных и снижая частоту возникновения аритмических событий. В строфантиновой модели аритмии и в случае индуцирования аритмии путем введения адреналина выраженного позитивного влияния эмпаглифлозина на предотвращение развития аритмий не наблюдалось. Во всех трех видах

аритмий увеличение дозы эмпаглифлозина до 10 мг/кг не способствовало росту его эффективности. Защитные преимущества препарата были продемонстрированы в перфузируемых сердцах *ex vivo* и изолированных кардиомиоцитах, так и в работах по анализу изменения ЭКГ под влиянием препарата при различных патологиях (Cowie, M.R. [et al.], 2021; Hegyi, B. [et al.], 2022; Özgür Barış, V. [et al.], 2021).

Оценка влияние эмпаглифлозина на трансмембранные токи Ca^{2+} и переходные процессы Ca^{2+} на изолированных желудочковых кардиомиоцитах мышей позволяет предположить, что усиленная и ускоренная внутриклеточная динамика Ca^{2+} может отражать способность препарата оптимизировать силу и время сократительного цикла сердца. Считается, что эффективность лечения iSGLT2 при сердечно-сосудистых патологиях с точки зрения влияния на Ca^{2+} включают предотвращение внутриклеточной перегрузки Ca^{2+} (Jing, Y. [et al.], 2022). Предполагается, что это происходит в результате ингибирования фосфорилирования рианодинового рецептора 2 (RyR2), которое предотвращает утечку Ca^{2+} , и от повышенного обратного захвата Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум из-за улучшенного функционирования Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического/эндоплазматического ретикула изоформы 2a (SERCA2a) (Hammoudi, N. [et al.], 2017; Kadosaka, T. [et al.], 2023; Lee, T.I. [et al.], 2019). Последнее объясняет уменьшение времени распада переходных процессов Ca^{2+} .

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали, что применение эмпаглифлозина при ряде патологий сердечно-сосудистого континуума может превышать по выраженности благоприятного эффекта средства традиционной базисной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Улучшение систолической функции ЛЖ у животных с острым инфарктом миокарда, получавших лечение эмпаглифлозином, выражалось в устойчивом возрастании ФУ (в 1,5 раза, $p=0,0476$) и ФВ (в 1,4 раза, $p=0,0476$) ЛЖ к 30 суткам эксперимента. Гистологические изменения свидетельствуют о более раннем снижении воспаления (к 10 дню) и образовании соединительной ткани (к 20 дню) под действием испытуемого препарата. Изменения уровней SDHA на 10 сутки в 2,3 раза ($p<0,05$) и на 30 сутки в 2,4 раза ($p<0,05$) и HIF-1 α на 20 сутки в 1,7 раза ($p<0,05$) свидетельствуют о реализации кардиопротекторного действия эмпаглифлозина путем запуска процессов долговременной адаптации к гипоксии;
2. Под воздействием эмпаглифлозина в модели ПИ ХСН наблюдалась 100 % выживаемость на протяжении всего эксперимента, сопоставимая с группой ложнооперированных животных. На фоне трехмесячного применения эмпаглифлозина не происходило снижение ФВ(Т) и ФУ ($43,43 \pm 18,11$ % и $18,43 \pm 11,00$ %, соответственно), в

отличие от групп патологии без лечения ($37,90 \pm 13,11$ % и $16,30 \pm 6,81$ %) или терапии бисопрололом ($32,61 \pm 8,63$ % и $13,52 \pm 4,07$ %).

3. Хроническое введение эмпаглифлозина на протяжении трех месяцев у животных с ПИ ХСН способствовало более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (289 ± 27 с), чем у животных, получавших фозиноприл (183 ± 61 с, $p < 0,05$), бисопролол (197 ± 95 с, $p < 0,05$) и спиронолактон (147 ± 46 с, $p < 0,05$), а также животных с ХСН без лечения (180 ± 53 с, $p < 0,05$);

4. Реализованный антиаритмический потенциал эмпаглифлозином в дозе 1 мг/кг на модели хлоридкальциевой аритмии позволил снизить риск развития аритмий ($\phi_3=1,76$, $p < 0,05$) и летальности ($\phi_3=2,79$, $p < 0,01$) животных по сравнению с контрольной группой, в отличие от строфантиновой и адреналиновой моделей аритмий. Эскалация дозы до 10 мг/кг приводила к аритмогенным эффектам и увеличивала летальность. Введение эмпаглифлозина мышам с нормогликемией увеличивало пиковую плотность на 37,4 % ($p=0,0297$), а диабетическим мышам – на 77,0 % ($p < 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом полученных данных целесообразно продолжить изучение антиаритмической эффективности эмпаглифлозина, а именно влияния на предотвращение возникновения жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ПИ ХСН, и выявление механизма, за счет которого реализуется данный эффект.

2. Представляется целесообразной оценка эффективности комбинированных схем терапий iSGLT2 с традиционными средствами базовой терапии: БАБ и препаратами, влияющими на РААС в различных комбинациях, а также оценка возможных лекарственных взаимодействий между iSGLT2 и представителями препаратов данных классов.

3. Перспективным является дальнейшее изучение возможности применения эмпаглифлозина в качестве средства, улучшающего толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Ивкин Д.Ю. Об эффективности эмпаглифлозина в терапии экспериментального инфаркта миокарда/ Ивкин Д.Ю., Краснова М.В., Оковитый С.В., Карпов А.А., Куликов А.Н., Елецкая Е.И. // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2023. — Т. 12. — № 4. — С. 136–145.
2. Krasnova M. Comparative efficacy of empagliflozin and drugs of baseline therapy in post-infarct heart failure in normoglycemic rats/ Krasnova M., Kulikov A., Okovityi S., Ivkin D., Karpov A., Kaschina E., Smirnov A. // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. — 2020. — V. 393. — № 9. — P. 1649-1658.
3. Краснова М.В. Изучение антиаритмической активности эмпаглифлозина на экспериментальном скрининговом исследовании/ Краснова М.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Кашина Е. // Биомедицина. — 2020. — Т. 16. — № 3. — С. 73-76.

Статьи в журналах и сборниках материалов конференций

1. Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Предупреждение возникновения желудочковых аритмий при применении ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина// Материалы международного молодежного форума, посвященного 85-летию СтГМУ «Неделя науки – 2023». — Ставрополь. 2023. — С. 274 - 275.
2. Куликов А.Н. Эффективность эмпаглифлозина при экспериментальной хронической сердечной недостаточности в условиях нормогликемии / Куликов А.Н., Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Кашина Е., Оковитый С.В., Демакова Н.В. // Кардиология: новости, мнения, обучение. — 2021. — Т. 9, — № 1. — С. 9–16.
3. Краснова М.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Ивкин Д.Ю. Сравнительная эффективность эмпаглифлозина и препаратов базовой терапии при постинфарктной хронической сердечной недостаточности у нормогликемических крыс // Трансляционная медицина. — 2020. — приложение №2 — С. 143.
4. Краснова М.В. Влияние SGLT2 – ингибитора эмпаглифлозина на возникновение желудочковых аритмий// Сборник материалов X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». — Санкт-Петербург. 2020. — С. 274 - 275.
5. Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Оценка эффективности фармакопревенции эмпаглифлозином экспериментальной постинфарктной ХСН// Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». — Санкт-Петербург. — 2019. — С. 29-32.

6. Krasnova M.V. Efficacy of combination therapy with empagliflozin and baseline drugs in postinfarct heart failure in normoglycemic rats/ Krasnova M.V., Kulikov A.N., Okovityi S.V. [et al.] //European journal of heart failure. — 2019. — V. 21. — № S1. — p.2114
7. Ивкин Д.Ю. Сравнительное исследование эмпаглифлозина при постинфарктной хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией / Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Краснова М.В. [и др.] // В сборнике V съезда фармакологов России "Научные основы поиска и создания новых лекарств" (Материалы съезда). Серия Экспериментальная и клиническая фармакология. — Фолиум М. — 2018. — Т. 81. — С. 98-99.
8. Краснова М.В. Сравнительная эффективность эмпаглифлозина и препаратов базовой терапии при постинфарктной хронической сердечной недостаточности у нормогликемических крыс / Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. // В сборнике: Инновации в здоровье нации. сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Санкт-Петербург. 2018. — С. 182-186.
9. Krasnova M.V. Comparative efficacy of empagliflozin and drugs of baseline therapy in post-infarct heart failure in normoglycemic rats / Krasnova M.V., Kulikov A.N., Okovityi S.V. [et al.] // European journal of heart failure. — 2018. — V. 20. — № S1. — P. 591.
10. Краснова М.В. Сравнительная эффективность эмпаглифлозина и препаратов базовой терапии при постинфарктной хронической сердечной недостаточности у нормогликемических крыс // Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего. — Санкт-Петербург. 2018. — С. 77-79.
11. Okovityu S. Can empagliflozin be a candidate for the role of a universal cardio- and nephroprotective drug in chronic heart failure without diabetes mellitus? / Okovityu S., Ivkin D., Krasnova M. // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2020. — V. 35. — № S3.
12. Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Карпов А.А. Сравнительная эффективность эмпаглифлозина и препаратов базовой терапии при постинфарктной хронической сердечной недостаточности у нормогликемических крыс // Трансляционная медицина. — 2018. — приложение №3. — С. 201.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ПИ ХСН — постинфарктная хроническая сердечная недостаточность; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СД2 — сахарный диабет 2 типа; iSGLT2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ВСС — внезапная сердечная смерть; ФП — фибрилляция предсердий; ФВ — фракция выброса; ФУ — фракция укорочения; ЛЖ — левый желудочек; SDHA — сукцинатдегидрогеназный комплекс, субъединица А; HIF-1 α — фактор, индуцируемый гипоксией-1 α ; ЭКГ —

электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование; ЖА — желудочковые аритмии; ФЖ — фибрилляция желудочка; КМЦ — кардиомиоциты; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; MAPSE — величина систолической экскурсии плоскости кольца митрального клапана; TAPSE — величина систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана; ЛПк — левое предсердие по короткой оси; ЛПд — предсердие по длинной оси; ППд — правое предсердие по длинной оси; ЛПз — передне-задняя проекция левого предсердия; МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки; I_{Ca} — пиковая плотность тока кальция, нормализованная к емкости клеток; МО — минутный объем крови; NCX — натрий-кальциевый ионнообменник.